

Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV) narastającym zagrożeniem dla zdrowia konsumentów w Europie

© JAROSŁAW BYSTRON¹, © KAROLINA MATUSZEWSKA², © ADRIAN BYSTRON²

¹Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. C. K. Norwida 31, 50-375 Wrocław

²Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. J. Mikulicza-Radeckiego 5, 50-345 Wrocław

Otrzymano 12.10.2023

Zaakceptowano 22.11.2023

Bystron J., Matuszewska K., Bystron A.

Hepatitis E Virus (HEV) an increasing threat for consumers' health in Europe

Summary

Hepatitis E virus (HEV) is a main cause of enterically transmitted viral hepatitis in humans. Nowadays HEV infections are reported not only in the developing world, but also in developed countries, in which the number of a new cases increases every year. In Europe genotypes HEV3 and HEV4 are mainly responsible for human hepatitis. These genotypes are considered zoonotic agents associated mainly with pigs and wild boars. The consumption of raw or undercooked pig's or wild boar's meat products, especially containing blood and/or liver is the basic reason of human HEV infections in developed countries. The aim of this review is to present current epidemiological data on zoonotic HEV human infections in Europe with particular emphasis on the role of food in the virus transmission.

Keywords: HEV, food, Europe

Wirus zapalenia wątroby typu E (HEV) jest bezotoczkowym wirusem RNA o średnicy 27-34 nm, należącym do rodziny *Hepeviridae* (12). Po raz pierwszy jego obecność stwierdzono w 1983 r. w Afganistanie u radzieckich żołnierzy z objawami ostrego zapalenia wątroby (12). Od tego czasu wirus HEV stanowi coraz częstszą przyczynę zapalenia wątroby u ludzi na całym świecie (67). Wirus ten występuje już nie tylko w krajach rozwijających się, leżących na terenie Afryki czy Azji, ale także w wysokorozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej (10). Rocznie w samych krajach rozwijających się HEV jest przyczyną zakażeń ok. 20 mln ludzi i śmierci 70 000 osób (10, 39, 50, 67). Zgodnie z taksonomią zaproponowaną przez Smith i wsp. (69), patogenne dla ludzi genotypy wirusa HEV należą do gatunku *Orthohepevirus A*. (HEV-A). W obrębie tego gatunku wyróżnia się obecnie 8 genotypów HEV (66). Wśród nich genotypy HEV1 i HEV2 występują wyłącznie u ludzi, a genotypy HEV3 i HEV4 izolowane są zarówno od ludzi, jak i niektórych zwierząt gospodarskich (np. świń, krów i królików) oraz łownych (np. dzików i jeleni). Obecność HEV reprezentujących genotypy HEV5-8 stwierdzano do tej pory jedynie u zwierząt. Genotypy HEV5 i HEV6 zidentyfikowano u dzików, a HEV7 i HEV8 u wielbłądów (69, 70), jednakże w ostatnim czasie pojawiło

się doniesienie wskazujące HEV7 jako przyczynę chronicznego zapalenia wątroby u osoby regularnie spożywającej mięso i mleko wielbłądzie (52).

W krajach rozwijających się podstawową przyczyną zakażeń ludzi wirusem zapalenia wątroby typu E są genotypy HEV1 i HEV2. W większości przypadków zachorowania mają charakter endemiczny, zakażenie przebiega w formie ostrej, a główną drogą transmisji wirusa jest droga fekalno-oralna związana ze spożyciem wody zanieczyszczonej odchodami ludzkimi. Przyczyną zakażeń jest także bezpośrednia transmisja wirusa z człowieka na człowieka. Z kolei w krajach rozwiniętych najczęstszymi genotypami wywołującymi zakażenia ludzi są genotypy HEV3 i HEV4, a podstawową drogą transmisji wirusa jest droga pokarmowa związana ze spożyciem mięsa bądź produktów zwierzęcych pochodzących od zwierząt będących nosicielami wirusa. W Europie podstawową przyczyną zakażeń HEV jest spożycie surowej bądź półsurowej wieprzowiny oraz mięsa dzików. Notowane są również, jednakże rzadziej, zakażenia ludzi powodowane bezpośrednim kontaktem ze zwierzętami, a także zakażenia w wyniku transfuzji krwi (42, 50, 64, 75).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnych danych epidemiologicznych na temat odzwierzęcych zakażeń ludzi wirusem HEV w Europie, ze

szczególnym uwzględnieniem roli żywności w transmisji wirusa.

Symptomatologia i diagnostyka zakażeń HEV

Okres inkubacji HEV wynosi od 2 do 10 tygodni (40). W Europie zakażenia HEV3 oraz HEV4 mają w większości charakter skąpo- lub bezobjawowy i zazwyczaj samoistnie ustępujący. Ocenia się, że w przypadku zakażeń HEV3, dominujących na terenie Europy, aż 70% z nich przebiega bezobjawowo (33). U osób z klinicznymi objawami choroby w większości obserwuje się ostre zapalenie wątroby. Forma ostra zakażenia, szczególnie jej początkowy okres często charakteryzuje się niespecyficznym przebiegiem. W przebiegu choroby mogą pojawić się: ból brzucha, nudności, jądłowstręt, wymioty, gorączka oraz ogólne pogorszenie samopoczucia, a w dalszej fazie powiększenie wątroby i żółtaczkę. U chorych poziom enzymu aminotransferazy alaninowej (ALT) jest zwykle bardzo wysoki i wynosi od 1000 do 3000 IU/l, przy wartości referencyjnej ≤ 40 IU/l (37). Cięższy przebieg obserwuje się u pacjentów starszych i obciążonych marskością wątroby. U niewielkiej części chorych (0,5-4%) zakażonych wirusem HEV dochodzi do ostrej niewydolności wątroby, stanowiąc dla nich bezpośrednie zagrożenie życia (15, 41, 49, 51). U niewielkiego odsetka chorych na WZW typu E pojawiają się także zmiany neurologiczne, obejmujące zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mononeuropatię wieloogniskową, neuralgię amiotroficzną i zespół Guillaina-Barrégo. U chorych z manifestacją objawów neurologicznych często nie występuje żółtaczkę (1).

Na chroniczne zapalenie wątroby spowodowane wirusem HEV narażeni są pacjenci z obniżoną odpowiedzią immunologiczną, szczególnie po przeszczepach, a także poddawani chemioterapii z powodu nowotworów hematologicznych oraz zakażenia wirusem HIV. U tych pacjentów choroba przebiega z niewielkimi objawami lub nawet bezobjawowo. Żółtaczkę rzadko występuje, a enzymy wątrobowe są w normie lub nieznacznie podwyższone (48, 54).

Diagnostyka zakażeń HEV opiera się na wykrywaniu obecności przeciwciał anti-HEV w surowicy, a także identyfikacji RNA lub antygeny kapsydu wirusa HEV we krwi bądź innym płynie ustrojowym. HEV-RNA jest wykrywalne we krwi i kale już w trakcie inkubacji wirusa, a jego poziom utrzymuje się przez kolejne 4 tygodnie we krwi i 6 tygodni w kale. Antygen kapsydu jest możliwy do wykrycia we krwi w podobnym przedziale czasowym (76). Przeciwciała IgM, jako markery ostrej infekcji, pojawiają się 2-6 tygodni od zakażenia wirusem i utrzymują się co najmniej 16 tygodni. Odpowiedź przeciwciał IgG pojawia się zwykle z opóźnieniem i utrzymuje się przez kilka lat (4, 6). Czulość testów służących do identyfikacji przeciwciał anti-HEV u pacjentów immunokompetentnych wynosi $> 98\%$. W przypadku podejrzenia zakażenia HEV na podstawie objawów klinicznych lub wzrostu

aktywności ALT w pierwszej kolejności badany jest poziom przeciwciał IgM. U pacjentów z zaburzoną odpornością rozpoznanie powinno być potwierdzone obecnością RNA wirusa z uwagi na to, że miano IgM anti-HEV może być ujemne w tej grupie chorych (26, 36). Należy dodać, że analiza HEV-RNA umożliwia również genotypowanie wirusa, co pozwala z dużym prawdopodobieństwem określić źródło i drogi jego rozprzestrzeniania się w środowisku (2).

Czasami możliwa jest błędna diagnoza ostrego WZW typu E jako polekowego zapalenia wątroby. Zostało to udowodnione w dwóch badaniach, w których retrospektywnie analizowano dane pacjentów z rozpoznaniem polekowego zapalenia wątroby. W pierwszym badaniu obecność HEV stwierdzono u 3%, a w drugim u 13% pacjentów (21, 22).

Epidemiologia

Kraje rozwijające się. Zakażenia HEV1 i HEV2 stanowią znaczne obciążenie dla zdrowia publicznego w krajach o niskich dochodach, mimo że zazwyczaj prowadzą do samoograniczającego się ostrego wirusowego zapalenia wątroby. Epidemie HEV rozwijają się okresowo w różnych regionach Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej (8). Rezerwuarem dla wyżej wymienionych genotypów wirusa są ludzie i do tej pory nie udowodniono przenoszenia HEV1 i HEV2 ze zwierząt na ludzi. Epidemie w tych krajach są spowodowane głównie spożyciem wody zanieczyszczonej odchodami ludzkimi (61, 74). Bezpośrednie przenoszenie HEV1 i HEV2 z człowieka na człowieka jest notowane z mniejszą częstotliwością (5, 7, 10). Udowodniona jest także transmisja wirusa poprzez transfuzję krwi oraz drogą wertykalną z matki na płód (43, 44). Modelowanie matematyczne przeprowadzone w 2005 r. wykazało, że genotypy HEV1 i HEV2 w Azji i Afryce są każdego roku przyczyną 20,1 mln nowych zakażeń ludzi, 3,4 mln przypadków objawowego zapalenia wątroby typu E oraz 70 000 zgonów związanych z ostrą niewydolnością wątroby i 3000 martwych urodzeń (67).

Kraje europejskie. Wirusowe zapalenie wątroby typu E w krajach europejskich oraz pozostałych państwach wysoko rozwiniętych spowodowane jest głównie przez genotypy HEV3 i HEV4 (46, 53). Liczba zakażeń HEV w krajach wysoko rozwiniętych jest nieznana, ale ocenia się, że w samej tylko Europie przynajmniej 2 mln osób rocznie ulega zakażeniu HEV3 (3). Częstość występowania wirusowego zapalenia wątroby typu E u ludzi jest zróżnicowana między poszczególnymi regionami Europy. Endemiczne występowanie wirusa wykazano w Wielkiej Brytanii, Belgii, Luksemburgu, Holandii, Niemczech i w północnej Francji, gdzie obecność przeciwciał anti-HEV stwierdzana jest u 10-30% badanych osób (39, 55). Południowo-zachodnie regiony Francji uważane są za hiperendemiczne. Wskaźnik seroprewalencji w tym regionie u osób dorosłych wynosi $> 50\%$, ale u 2-4-letnich dzieci wynosi zaledwie 2% (55). Z kolei

Szkocja i Nowa Zelandia charakteryzują się bardzo niskim wskaźnikiem styczności z wirusem HEV wynoszącym poniżej 5% (55). W Polsce obecność przeciwciał anti-HEV stwierdzono u 29-61% badanych osób, natomiast HEV RNA wykryto u 4,7/10 000 dawców krwi (38). Badania przeprowadzone w 30 krajach europejskich wykazały, że liczba zgłaszanych przypadków zakażenia HEV wzrosła z 514 rocznie w 2005 r. do 5617 w 2015 r. (11). Warto podkreślić, że obecność przeciwciał anti-HEV stwierdzana jest znacznie częściej wśród konsumentów spożywających produkty żywnościowe zawierające wątrobę czy krew wieprzową oraz mięso dzików (56).

Ze względu na możliwość bezpośredniej transmisji wirusa ze zwierząt na ludzi do grupy osób zwiększonego ryzyka zakażeniem HEV3 i HEV4 należą także myśliwi i hodowcy zwierząt, szczególnie trzody chlewnej, a także lekarze weterynarii oraz osoby pracujące w rzeźniach (10). W Europie i w innych krajach wysoko rozwiniętych notowane są również sporadycznie zakażenia wywołane przez HEV1 i HEV2, które dotyczą zazwyczaj osób powracających z podróży do Azji, Afryki czy Ameryki Łacińskiej (63).

W Europie do zakażeń ludzi HEV dochodzi głównie na drodze pokarmowej, w wyniku spożycia żywności poddanej obróbce w zbyt niskiej temperaturze pochodzącej od zwierząt będących bezobjawowymi nosicielami wirusa. U zwierząt gospodarskich podstawowym rezerwuarem HEV3 i HEV4 są świnie, co prawdopodobnie wynika z ich anatomicznego i fizjologicznego podobieństwa do organizmu człowieka (24, 25). Z kolei w środowisku leśnym głównym rezerwuarem wirusa są dziki (24). Obecność wirusa stwierdzono także u królików, kóz, krów, owiec, koni i jeleni oraz sporadycznie u zwierząt towarzyszących, tj. kotów i psów (24, 35, 68, 77). HEV3 i HEV4 zidentyfikowano w wątrobie, mięśniach, sercu, nerkach, śledzionie i krwi zakażonych zwierząt (9, 14, 17, 23, 29, 30, 65). Wykazano, że wątroba stanowi główne miejsce replikacji wirusa u zakażonych zwierząt (34).

Obecność przeciwciał anti-HEV u dzików jest zróżnicowana w Europie i waha się od 4,9% we Włoszech do 57,4% w Hiszpanii (19, 47). W Polsce obecność przeciwciał anti-HEV wykazano u 47,6% dzików, przy czym największą seroprewelencję stwierdzono u zwierząt występujących w okolicy Radomia (66,7%), Olsztyna (56%) i Białegostoku (55,6%), a najniższą, tj. poniżej 20%, u dzików z rejonu Łodzi i Krakowa (45). W tym samym badaniu stwierdzono obecność HEV RNA w 57 z 470 próbek wątroby (12,1%), co wskazuje, że pochodziły one od dzików będących w fazie aktywnego zakażenia wirusem (45).

Ze względu na najczęstsze występowanie HEV u świń i dzików, główną przyczyną zakażeń ludzi wirusem zapalenia wątroby typu E w Europie jest konsumpcja poddanych obróbce w zbyt niskiej temperaturze wyrobów wieprzowych i dziczyzny wyprodukowanej z surowców pozyskanych od zwierząt będących bezob-

jawowymi nosicielami wirusa (20, 72). Obecność wirusa stwierdzana jest głównie w wyrobach wieprzowych, do produkcji których wykorzystuje się wątrobę oraz krew spożywczą. W Europie poziom występowania HEV w wątrobach wieprzowych przeznaczonych do spożycia przez ludzi jest zróżnicowany i wynosi od 1,0% do nawet 31% (14, 27, 28). Najwyższy poziom występowania HEV, wynoszący 31%, stwierdzono w wątrobach wieprzowych na Węgrzech (28). O połowę niższy poziom stwierdzono w Hiszpanii, gdzie obecność wirusa wykazano w 15,5% badanych wątrób (29). Z kolei badania przeprowadzone na terenie Włoch, Czech i Hiszpanii wykazały obecność HEV w 4% wątrób wieprzowych (23). Najniższy poziom występowania stwierdzono we Francji i w Polsce, gdzie obecność wirusa zidentyfikowano, odpowiednio, w 2,8% i 1,0% wątrób wieprzowych (14).

Podobnie jak w wątrobach, również w krwi wieprzowej lub produktach pozyskanych z krwi poziom występowania HEV jest zróżnicowany i wynosi od 3,4% do nawet 100%. W badaniach przeprowadzonych w latach 2015-2016 w Holandii obecność RNA HEV wykazano we wszystkich próbkach krwi zbiorczej pobranej od świń bezpośrednio w ubojni (16). Z kolei w Hiszpanii wykazano obecność wirusa tylko w 6,7% surowicy świńskiej (29). Podobnie niski poziom występowania wykazano w Polsce, gdzie obecność HEV stwierdzono w 3,4% próbek krwi zbiorczej pozyskanej z dwóch ubojni w latach 2018-2019 (14).

Badania eksperymentalnie wykazały, że do inaktywacji HEV w żywności wymagane jest zastosowanie temperatury minimum 71°C przez 20 minut (13). Na rynku europejskim produkty spożywcze zawierające krew czy wątrobę w większości przypadków w czasie procesu ich wytwarzania poddawane są obróbce termicznej, często nawet podwójnej, co powinno zapewnić bezpieczeństwo ich spożycia, także w aspekcie inaktywacji HEV. Do produktów żywnościowych przeznaczonych do bezpośredniego spożycia, w których najczęściej stwierdzana jest obecność HEV należą przede wszystkim surowe kiełbasy wieprzowe, ale także wędliny poddane obróbce termicznej zawierające krew lub wątrobę wieprzową (17, 18, 31, 59, 60, 71). Przykładowo: w badaniach przeprowadzonych w Szwajcarii oraz Niemczech obecność RNA HEV stwierdzono, odpowiednio, w 18,9% i 22% próbek, a w Danii nawet w 70,7% próbek wędlin zawierających wątrobę wieprzową (17, 59, 71). Świadczy to o tym, że w trakcie produkcji wędlin z dodatkiem wątrób wieprzowych nie zawsze stosowana jest obróbka termiczna gwarantująca skuteczną inaktywację HEV. Obecność wirusa wykazywano również w gotowych do spożycia kiełbasach wyprodukowanych z mięsa dzików oraz sporadycznie w małżach, owocach i warzywach (32, 57, 58, 62, 73).

Przytoczone dane wskazują, że zakażenia HEV nie stanowią już jedynie problemu zdrowotnego w krajach rozwijających się o niskim poziomie higieny,

ale także w krajach rozwiniętych. Podstawową przyczyną wirusowego zapalenia wątroby typu E u ludzi w Europie są genotypy HEV3 i HEV4, a główną drogą ich rozprzestrzeniania się jest droga pokarmowa. Na zwiększone ryzyko zakażenia HEV narażeni są głównie konsumenci wyrobów z dziczyzny oraz produktów wieprzowych, szczególnie zawierających w swoim składzie wątrobę lub krew.

Piśmiennictwo

- Abravanel F., Pique J., Couturier E., Nicot F., Dimeglio C., Lhomme S., Chiabrande J., Saune K., Péron J., Kamar N., Evrard S., de Valk H., Cintas P., Izopet J.: HEV study group. Acute hepatitis E in French patients and neurological manifestations. *J. Infect.* 2018, 77, 220-226.
- Abravanel F., Sandres-Saune K., Lhomme S., Dubois M., Mansuy J., Izopet J.: Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50, 897-902.
- Adlhoch C., Avellon A., Baylis S., Ciccaglione A., Couturier E., de Sousa R., Epštein J., Ethelberg S., Faber M., Fehér Á., Ijaz S., Lange H., Mandáková Z., Mellou K., Mozalevskis A., Rimhanen-Finnc R., Rizzi V., Said B., Sundqvist L., Thornton L., Tosti M., van Pelt W., Aspinall E., Domanovic D., Severi E., Takkinen J., Dalton H.: Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J. Clin. Virol.* 2016, 82, 9-16.
- Aggarwal R., Kini D., Sofat S., Naik S., Krawczynski K.: Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet.* 2000, 356, 1081-1082.
- Aggarwal R., Naik S.: Hepatitis E: intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J. Hepatol.* 1994, 21, 718-723.
- Aggarwal R.: Diagnosis of hepatitis E. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 10, 24-33.
- Aggarwal R.: Hepatitis E virus and person-to-person transmission. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 51, 477-478.
- Aggarwal R.: Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 26, 72-82.
- Anheyer-Behmenburg H., Szabo K., Schotte U., Binder A., Klein G., John R.: Hepatitis E Virus in Wild Boars and Spillover Infection in Red and Roe Deer, Germany, 2013-2015. *Emerg. Infect. Dis.* 2017, 23, 130-133.
- Aslan A., Balaban H.: Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2020, 26, 5543-5560.
- Aspinall E., Couturier E., Faber M., Said B., Ijaz S., Tavoschi L., Takkinen J., Adlhoch C.: The Country Experts. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill.* 2017, 29, 30561.
- Balayan M., Andjaparidze A., Savinskaya S., Ketiladze E., Braginsky D., Savinov A., Poleschuk V.: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983, 20, 23-31.
- Barnaud E., Rogée S., Garry P., Rose N., Pavo N.: Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012, 78, 5153-5159.
- Bigoraj E., Paszkiewicz W., Rzeżutka A.: Porcine blood and liver as sporadic sources of Hepatitis E Virus (HEV) in the production chain of offal-derived foodstuffs in Poland. *Food Environ. Virol.* 2021, 13, 347-356.
- Blasco-Perrin H., Madden R., Stanley A., Crossan C., Hunter J., Vine L., Lane K., Devooght-Johnson N., McLaughlin C., Petrik J., Stableforth B., Hussaini H., Phillips M., Mansuy J., Forrest E., Izopet J., Blatchford O., Scobie L., Peron J., Dalton H.: Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015, 42, 574-581.
- Boxman I., Jansen C., Hägele G., Zwartkruis-Nahuis A., Cremer J., Vennema H., Tijmsa A.: Porcine blood used as ingredient in meat productions may serve as a vehicle for hepatitis E virus transmission. *Int. J. Food Microbiol.* 2017, 257, 225-231.
- Boxman I., Jansen C., Hägele G., Zwartkruis-Nahuis A., Tijmsa A., Vennema H.: Monitoring of pork liver and meat products on the Dutch market for the presence of HEV RNA. *Int. J. Food Microbiol.* 2019, 296, 58-64.
- Boxman I., Jansen C., Zwartkruis-Nahuis A., Hägele G., Sosef N., Dirks R.: Detection and quantification of hepatitis E virus RNA in ready to eat raw pork sausages in the Netherlands. *Int. J. Food Microbiol.* 2020, 333, 108791.
- Caruso C., Modesto P., Bertolini S., Peletto S., Acutis P., Dondo A., Robetto S., Mignone W., Orusa R., Ru G., Masoero L.: Serological and virological survey of hepatitis E virus in wild boar populations in northwestern Italy: detection of HEV subtypes 3e and 3f. *Arch. Virol.* 2015, 160, 153-160.
- Colson P., Borentain P., Queyriaux B., Kaba M., Moal V., Gallian P., Heyries L., Raoult D., Gerolami R.: Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J. Infect. Dis.* 2010, 202, 825-834.
- Dalton H., Fellows H., Stableforth W., Joseph M., Thurairajah P., Warshow U., Hazeldine S., Remnarace R., Ijaz S., Hussaini S., Bendall R.: The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 26, 1429-1435.
- Davern T., Chalasani N., Fontana R., Hayashi P., Protiva P., Kleiner D., Engle R., Nguyen H., Emerson S., Purcell R., Tillmann H., Gu J., Serrano J., Hoofnagle J.: Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011, 141, 1665-1672.
- Di Bartolo I., Diez-Valcarce M., Vasickova P., Kralik P., Hernandez M., Angeloni G., Ostanello F., Bouwknegt M., Rodríguez-Lázaro D., Pavlik I., Ruggeri F.: Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18, 1282-1289.
- Doceul V., Bagdassarian E., Demange A., Pavo N.: Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses* 2016, 8, 270.
- Dziegiel N., Szczurek P., Jura J., Pieszka M.: Świnia jako zwierzę modelowe w translacyjnych badaniach biomedycznych. *Postep. Hig. Med. Dosw.* 2018, 72, 1032-1042.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver.: EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J. Hepatol.* 2018, 68, 1256-1271.
- Feuer C., Le Roux A., Rossel R., Barnaud E., Dumarest M., Garry P., Pavo N.: High load of hepatitis E viral RNA in pork livers but absence in pork muscle at French slaughterhouses. *Int. J. Food Microbiol.* 2018, 264, 25-30.
- Forgách P., Nowotny N., Erdélyi K., Boncz A., Zentai J., Szucs G., Reuter G., Bakonyi T.: Detection of hepatitis E virus in samples of animal origin collected in Hungary. *Vet. Microbiol.* 2010, 143, 106-116.
- García N., Hernández M., Gutierrez-Boada M., Valero A., Navarro A., Muñoz-Chimeno M., Fernández-Manzano A., Escobar F., Martínez I., Bárcena C., González S., Avellón A., Eiros J., Fongaro G., Domínguez L., Goyache J., Rodríguez-Lázaro D.: Occurrence of Hepatitis E Virus in pigs and pork cuts and organs at the time of slaughter, Spain, 2017. *Front. Microbiol.* 2020, 10, 2990.
- Geng Y., Zhao C., Guo T., Xu Y., Wang X., Huang W., Liu H., Wang J.: Detection of hepatitis E virus in raw pork and pig viscera as food in Hebei province of China. *Foodborne Pathog. Dis.* 2019, 16, 325-330.
- Giannini P., Jermini M., Leggeri L., Nüesch-Inderbinen M., Stephan R.: Detection of Hepatitis E Virus RNA in raw cured sausages and raw cured sausages containing pig liver at retail stores in Switzerland. *J. Food Prot.* 2018, 81, 43-45.
- Grodzki M., Schaeffer J., Piquet J., Le Saux J., Chevè J., Ollivier J., Le Pendu J., Le Guyader F.: Bioaccumulation efficiency, tissue distribution, and environmental occurrence of hepatitis E virus in bivalve shellfish from France. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014, 80, 4269-4276.
- Guillois Y., Abravanel F., Miura T., Pavo N., Vaillant V., Lhomme S., Le Guyader F., Rose N., Le Saux J., King L., Izopet J., Couturier E.: High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of Hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France, 2013. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 62, 351-357.
- Halbur P., Kasornrorkbua C., Gilbert C., Guenette D., Potters M., Purcell R., Emerson S., Toth T., Meng X.: Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39, 918-923.
- Huang F., Li Y., Yu W., Jing S., Wang J., Long F., He Z., Yang C., Bi Y., Cao W., Liu C., Hua X., Pan Q.: Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology* 2016, 64, 350-359.
- Huang S., Zhang X., Jiang H., Yan Q., Ai X., Wang Y., Cai J., Jiang L., Wu T., Wang Z., Guan L., Shih J., Ng M., Zhu F., Zhang J., Xia N.: Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One* 2010, 5, 13560.
- Juszczak J., Jaroszewicz J., Lipniacka A.: Diagnostyka chorób wątroby, [w:] Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2022. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2022, s. 968-975.
- Juszczak J., Jaroszewicz J.: Ostre wirusowe zapalenie wątroby (WZW), [w:] Szczeklika A., Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2020. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, s. 1183-1195.
- Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N., Ijaz S., Izopet J., Dalton H.: Hepatitis E. *Lancet* 2012, 379, 2477-2488.
- Kamar N., Dalton H., Abravanel F., Izopet J.: Hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014, 27, 116-138.
- Kamar N., Izopet J., Pavon N., Aggarwal R., Labrique A., Wedemeyer H., Dalton H.: Hepatitis E virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017, 16, 17086.

42. Kasem A., Azeem K., Vlčková J., Zatloukalová S., Štěpánek L., Kyselý Z., Kollárová H.: Epidemiology of hepatitis E virus infection. *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* 2019, 68, 176-182.
43. Khuroo M., Kamili S., Khuroo M. S.: Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J. Viral Hepatol.* 2009, 16, 519-523.
44. Khuroo M., Kamili S., Yattoo G.: Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004, 19, 778-784.
45. Kozyra I., Jabłoński A., Bigoraj E., Rzeżutka A.: Wild Boar as a sylvatic reservoir of Hepatitis E Virus in Poland: A cross-sectional population study. *Viruses* 2020, 12, 1113.
46. Krog J., Larsen L., Breum S.: Tracing Hepatitis E Virus in pigs from birth to slaughter. *Front. Vet. Sci.* 2019, 6, 50.
47. Kukielka D., Rodriguez-Prieto V., Vicente J., Sánchez-Vizcaino J.: Constant Hepatitis E Virus (HEV) circulation in wild boar and red deer in Spain: An increasing concern source of HEV zoonotic transmission. *Transbound. Emerg. Dis.* 2016 Oct; 63 (5):e360-8.
48. Kumar A., Kumar S., Singh R., Kumar M., Madan K., Kumar J., Kumar P.: Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007, 46, 387-394.
49. Kumar A., Saraswat V.: Hepatitis E and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2013, 3, 225-230.
50. Lapa D., Capobianchi M., Garbuglia A.: Epidemiology of Hepatitis E Virus in European countries. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 25711-25743.
51. Larrue H., Abravanel F., Péron J.: Hepatitis E, what's the real issue? *Liver Int.* 2020, 40, 43-47.
52. Lee G., Tan B., Teo E., Lim S., Dan Y., Wee A., Aw P., Zhu Y., Hibberd M., Tan C., Purdy M., Teo C.: Chronic infection with camelid Hepatitis E Virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016, 150, 355-357.
53. Li T., Chijiwa K., Sera N., Ishibashi T., Etoh Y., Shinohara Y., Kurata Y., Ishida M., Sakamoto S., Takeda N., Miyamura T.: Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11, 1958-1960.
54. Mansuy J., Abravanel F., Miedouge M., Mengelle C., Merviel C., Dubois M., Kamar N., Rostaing L., Alric L., Moreau J., Peron J., Izopet J.: Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J. Clin. Virol.* 2009, 44, 74-77.
55. Mansuy J., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Sauné K., Miedouge M., Ellis V., Rech H., Destruel F., Kamar N., Dalton H., Izopet J.: Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2011, 17, 2309-2312.
56. Mansuy J., Gallian P., Dimeglio C., Saune K., Arnaud C., Pelletier B., Morel P., Legrand D., Tiberghien P., Izopet J.: A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016, 63, 1145-1154.
57. Maunula L., Kaupke A., Vasickova P., Söderberg K., Kozyra I., Lazic S., van der Poel W., Bouwknegt M., Rutjes S., Willems K., Moloney R., D'Agostino M., de Roda Husman A., von Bonsdorff C., Rzeżutka A., Pavlik I., Petrovic T., Cook N.: Tracing enteric viruses in the European berry fruit supply chain. *Int. J. Food Microbiol.* 2013, 167, 177-185.
58. Montone A., De Sabato L., Suffredini E., Alise M., Zaccherini A., Volzone P., Di Maro O., Neola B., Capuano F., Di Bartolo I.: Occurrence of HEV-RNA in Italian regional pork and wild boar food products. *Food Environ. Virol.* 2019, 11, 420-426.
59. Moor D., Liniger M., Baumgartner A., Felleisen R.: Screening of ready-to-eat meat products for Hepatitis E Virus in Switzerland. *Food Environ. Virol.* 2018, 10, 263-271.
60. Mykytczuk O., Harlow J., Bidawid S., Corneau N., Nasheri N.: Prevalence and molecular characterization of the Hepatitis E Virus in retail pork products marketed in Canada. *Food Environ. Virol.* 2017, 9, 208-218.
61. Naik S., Aggarwal R., Salunke P., Mehrotra N.: A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull. World Health Organ.* 1992, 70, 597-604.
62. O'Hara Z., Crossan C., Craft J., Scobie L.: First report of the presence of Hepatitis E Virus in Scottish-Harvested shellfish purchased at retail level. *Food Environ. Virol.* 2018, 10, 217-221.
63. Pischke S., Schulze-Zur-Wiesch J., Lütgehetmann M., Kreuels B., Lueth S., Kapoun P., Bente D., Schmiedel S., Sterneck M., Lohse A., Polywka S.: High clinical manifestation rate in an imported outbreak of hepatitis E genotype 1 infection in a German group of travellers returning from India. *Ann. Hepatol.* 2017, 16, 57-62.
64. Poglód R.: Wirus zapalenia wątroby typu E jako wyłaniający się czynnik chorobotwórczy w krwiodawstwie i krwiolecznictwie. *J. Transf. Med.* 2015, 8, 153-156.
65. Porea D., Anita A., Demange A., Raileanu C., Oslobanu Ludu L., Anita D., Savuta G., Pavio N.: Molecular detection of hepatitis E virus in wild boar population in eastern Romania. *Transbound Emerg. Dis.* 2018, 65, 527-533.
66. Purdy M., Harrison T., Jameel S., Meng X., Okamoto H., Van der Poel W., Smith D.: ICTV virus taxonomy profile: Hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 2017, 98, 2645-2646.
67. Rein D., Stevens G., Theaker J., Wittenborn J., Wiersma S.: The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012, 55, 988-997.
68. Schlosser J., Eiden M., Vina-Rodriguez A., Fast C., Dremsek P., Lange E., Ulrich R., Groschup M.: Natural and experimental hepatitis E virus genotype 3-infection in European wild boar is transmissible to domestic pigs. *Vet. Res.* 2014, 45, 121.
69. Smith D., Simmonds P., Jameel S., Emerson S., Harrison T., Meng X., Okamoto H., Van der Poel W., Purdy M.: Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 2014, 95, 2223-2232.
70. Sun Z., Larsen C., Huang F., Billam P., Pierson F., Toth T., Meng X.: Generation and infectivity titration of an infectious stock of avian hepatitis E virus (HEV) in chickens and cross-species infection of turkeys with avian HEV. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42, 2658-2662.
71. Szabo K., Trojnar E., Anheyer-Behmenburg H., Binder A., Ulrich Schotte U., Ellerbroek L., Klein G., Johne R.: Detection of hepatitis E virus RNA in raw sausages and liver sausages from retail in Germany using an optimized method. *Int. J. Food Microbiol.* 2015, 23, 149-156.
72. Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S.: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003, 362, 371-373.
73. Terio V., Bottaro M., Pavoni E., Losio M., Serraino A., Giacometti F., Martella V., Mottola A., Di Pinto A., Tantillo G.: Occurrence of hepatitis A and E and norovirus GI and GII in ready-to-eat vegetables in Italy. *Int. J. Food Microbiol.* 2017, 249, 61-65.
74. Viswanathan R.: A review of the literature on the epidemiology of infectious hepatitis. *Indian J. Med. Res.* 1957, 45, 145-155.
75. Webb G., Dalton H.: Hepatitis E: an expanding epidemic with a range of complications. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 828-832.
76. Wen G., Tang Z., Yang F., Zhang K., Ji W., Cai W., Huang S., Wu T., Zhang J., Zheng Z., Xia N.: A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. *J. Clin. Microbiol.* 2015, 53, 782-788.
77. Yan B., Zhang L., Gong L., Lv J., Feng Y., Liu J., Song L., Xu Q., Jiang M., Xu A.: Hepatitis E Virus in Yellow Cattle, Shandong, Eastern China. *Emerg. Infect. Dis.* 2016, 22, 2211-2212.

Adres autora: prof. dr hab. Jarosław Bystron, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. C. K. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: jaroslaw.bystron@upwr.edu.pl