



DOI: 10.5281/zenodo.11106536

UDC: 616.36-002-07-08:618.3

PERSPECTIVE ASUPRA HEPATITEI VIRALE E ÎN SARCINĂ

PERSPECTIVE ON VIRAL HEPATITIS E IN PREGNANCY

Octavian Sajin¹, dr. șt. med., Adela Țurcanu², dr. hab. șt. med., Nina Iziumov¹, dr. șt. med., Liudmila Stavinskaia², Veaceslav Guțu¹, Valentina Blaj¹

¹ Laboratorul Hepatite virale și infecții hemotransmisibile, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Acest articol de revizuire și analiză sistematică a literaturii de specialitate își propune ca scop evidențierea aspectelor noi ale infecției cu virusul hepatitei E în timpul sarcinii.

Metode. Pentru a realiza această revizuire a literaturii, s-au examinat 61 cercetări relevante publicate în reviste medicale și baze de date academice precum PubMed și Web of Science. Au fost incluse studii clinice, meta-analize și lucrări de revizuire care au investigat hepatita virală E în contextul sarcinii. Informațiile relevante privind epidemiologia, modalitățile de diagnostic și managementul hepatitei virale E în sarcină au fost sintetizate și analizate.

Rezultate. Principalele constatări ale articolului includ o creștere a preocupărilor legate de impactul hepatitei virale E în sarcină, cu riscuri asociate crescute de complicații hepatice și obstetricale. De asemenea, s-au evidențiat diverse modalități de diagnostic, inclusiv teste serologice și moleculare, împreună cu strategii de management care implică monitorizarea atentă a funcției hepatice și tratamentul simptomatic. În plus, s-a constatat că vaccinarea împotriva hepatitei virale E ar putea fi o opțiune promițătoare pentru reducerea riscurilor asociate cu această afecțiune în sarcină.

Concluzii. Articolul subliniază importanța diagnosticului precoce și a gestionării adecvate a hepatitei virale E în sarcină pentru a minimiza impactul negativ asupra mamei și copilului. De asemenea, se evidențiază necesitatea unor strategii eficiente de prevenire, cum ar fi vaccinarea și măsurile igienice, pentru a reduce riscurile asociate cu această afecțiune în timpul sarcinii.

Cuvinte cheie: hepatită virală E, sarcină, diagnostic, management, prevenire, terapie antivirală

Summary

Objectives. This review article aims to highlight novel aspects of Hepatitis E Virus (HEV) infection during pregnancy through a systematic review and analysis of the existing literature.

Methods. To conduct this literature review, 61 relevant studies published in medical journals and academic databases such as PubMed and Web of Science were examined. Clinical studies, meta-analyses, and review articles investigating Hepatitis E virus in the context of pregnancy were included. Relevant information regarding epidemiology, diagnostic modalities, and management of Hepatitis E in pregnancy was synthesized and analyzed.

Results. The main findings of the article include a growing concern about the impact of Hepatitis E virus in pregnancy, with increased risks of hepatic and obstetrical complications. Additionally, various diagnostic modalities were identified, including serological and molecular tests, along with management strategies involving careful monitoring of liver function and symptomatic treatment. Moreover, vaccination against Hepatitis E virus was found to be a promising option for reducing the risks associated with this condition during pregnancy.

Conclusions. The article emphasizes the importance of early diagnosis and proper management of Hepatitis E virus during pregnancy to minimize the negative impact on the mother and the child. Furthermore, the need for effective prevention strategies, such as vaccination and hygiene measures, to reduce the risks associated with this condition during pregnancy is highlighted.

Keywords: hepatitis E virus, pregnancy, diagnosis, management, prevention, antiviral therapy

Introducere

Virusul hepatitei E (VHE) este un agent infecțios emergent, care cauzează hepatită virală acută la nivel mondial. În fiecare an, sunt estimate peste 20,1 milioane de cazuri de infecție cu VHE la nivel global, rezultând în 70 000 de decese și 3000 de avorturi spontane [1]. Virusul hepatitei E a fost identificat pentru prima dată în anul 1978 în timpul unei epidemii din Valea Kashmir din nordul Indiei, cu 52 000 de cazuri de hepatită, soldate cu 17 000 de decese. Hepatita virală E (HVE), care apare sporadic sau ca focare de boală, a fost raportată în cel puțin 63 de țări [1].

Virusul hepatitei E este format dintr-un virion icosaedric, neînvelit, care conține un ARN cu polaritate pozitivă cu o singură catenă (figura 1).

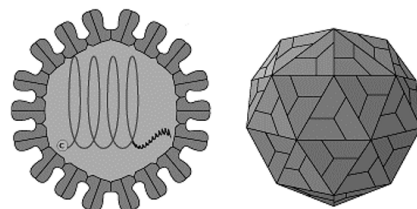


Figura 1. Imaginea schematică a virusului hepatitei E [2].

Genomul virusului hepatitei E prezintă 3 cadre de citire deschise numite ORF1, ORF2 și ORF3. ORF1 este cel mai lung cadru de citire la capătul 5' al genomului și codează o poliproteină nestructurală, care se transformă ulterior în proteine nestructurale implicate în replicarea și procesarea proteinelor virale (polimerază ARN dependentă de ARN, helicază ARN, metiltransferază, protează cu cisteină similară papainului). ORF2 codează proteina de capsidă majoră, iar ORF3 codează o fosfoproteină, care modulează activitățile celulare (figura 2) [3].

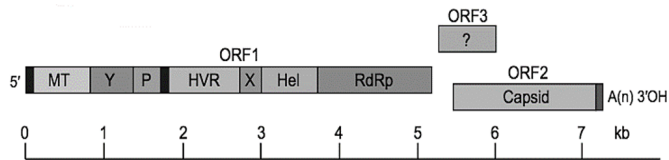


Figura 2. Diagrama schematică a organizării genomice a virusului hepatitei E [4].

VHE este clasificat în familia *Hepeviridae*. Această familie este împărțită în 2 genuri, *Orthohepevirus*, identificat la mamifere și păsări, și *Piscihepevirus* (identificat la păstrăv). Speciile din genul *Orthohepevirus* sunt clasificate după cum urmează: *Orthohepevirus A* cu izolări de la om, porc, mistreț, căprior, mangustă, șobolan, iepure și cămilă; *Orthohepevirus B* cu izolări de la pui; *Orthohepevirus C* include izolări de la bandicot mare, șoarece muscă asiatic, dihor și nurchă; și *Orthohepevirus D* cu izolări de la liliac. În cadrul speciilor

Orthohepevirus A, există în prezent 5 genotipuri descrise care infectează oamenii (G1, G2, G3, G4 și G7) și 3 genotipuri (G5, G6 și G8) care afectează doar animalele (figura 3) [5].

Genotipul 1 (G1) include tulpina umană din Birmania (prototip) și tulpinile din Asia, Orientul Mijlociu și Africa de Nord. Genotipul 2 (G2) este compus dintr-o tulpină umană mexicană (prototip) și mai multe tulpini izolate în focare din Africa. Genotipul 3 (G3) cuprinde tulpini umane și animale din SUA, țările europene, Argentina, Canada, Noua Zeelandă și Asia. Genotipul 4 (G4) include tulpini umane și animale identificate în Asia și Europa (figura 4). Genotipul (G7) cuprinde tulpini umane și animale (de la cămile). Date bibliografice referitoare la frecvența cu care G7 afectează oamenii sunt limitate, totuși, a fost descoperit recent la un pacient cu transplant de ficat din Orientul Mijlociu, care a consumat carne și lapte de cămilă. Sursele din literatura de specialitate susțin natura zoonotică a G3, G4 și G7 [7-9]. Una dintre caracteristicile genotipului 8 al virusului hepatitei E este faptul că secvențele sale derivate din cămilele bactriane sunt filogenetic distincte de toate celelalte genotipuri cunoscute. De asemenea, s-a sugerat, că genotipul 8a ar fi un recombinant între secvențele genotipului 7a (ORF1) și cele ale genotipului 1c (ORF2/3) [10, 11].

Printre cele opt genotipuri existente, genotipul 1 este mai virulent și responsabil pentru mortalitate crescută la femeile gravide.

Virusul hepatitei E provoacă în mod tipic o boală acută,

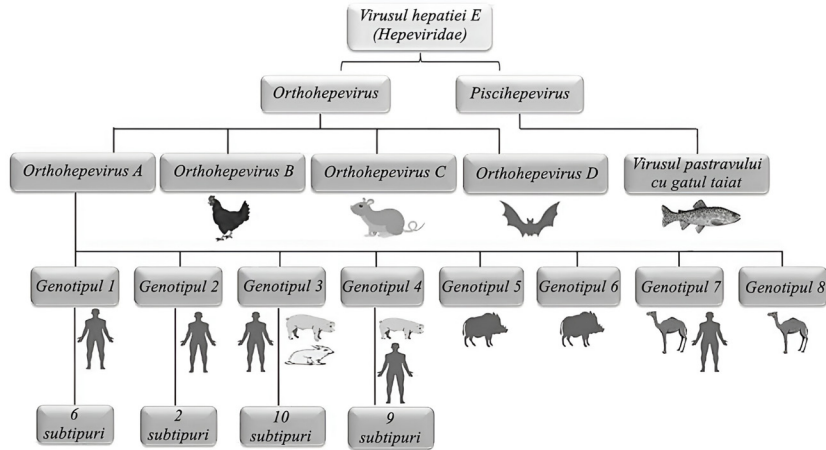


Figura 3. Reprezentarea schematică a taxonomiei virusului hepatitei E [6].



Figura 4. Distribuția geografică a genotipurilor virusului hepatitei E [12]

auto-limitantă, similară cu alte hepatite virale acute, cum ar fi hepatita A sau B, cu o rată de mortalitate de aproximativ 0,2% până la 1% în populația generală. Cu toate acestea, evoluția hepatitei E în timpul sarcinii este diferită față de infecția ușoară auto-limitantă descrisă în alte populații. În timpul sarcinii, infecția cu VHE poate avea un curs fulminant, ducând la insuficiență hepatică fulminantă, ruptură de membranele, avorturi spontane și decese intrauterine [13].

În timpul sarcinii, numărul de cazuri de boală severă și mortalitate cauzată de G1 sau G2 este foarte mare, în jur de 15% până la 20%. Complicațiile la gravidă, cum ar fi preeclampsia cu HELLP sindrom, hemoragia, insuficiența hepatică fulminantă, deces matern pot apărea într-o proporție ridicată. Nașterea prematură, avortul spontan ori stagnarea intrauterină a fătului au fost, de asemenea, raportate [14]. Acest articol de revizuire și analiză sistematică a literaturii de specialitate își propune ca scop evidențierea aspectelor noi ale infecției cu VHE în timpul sarcinii.

Epidemiologie

Infecția cu virusul hepatitei E este una dintre principalele cauze ale hepatitei acute la nivel mondial. Datele epide-

miologice privind VHE în rândul femeilor însărcinate sunt limitate, în mare parte din cauza faptului că pacienții care prezintă simptome asemănătoare hepatitei sunt rar testați pentru HVE. Cu toate acestea, s-a estimat că infecția cu VHE ar putea fi responsabilă pentru 2400 până la 3000 de cazuri de avorturi spontane în fiecare an, în plus față de decesele fetale legate de morbiditatea maternă prenatală [15, 16].

Studiile observaționale au arătat că, în rândul femeilor însărcinate, VHE are o rată mai mare de insuficiență hepatică fatală, decât oricare dintre ceilalți agenți cunoscuți ai hepatitei virale [17, 18].

Pe baza distribuției geografice, au fost descrise două modele epidemiologice (figura 5). Boala a fost inițial descrisă ca fiind endemică în țările în curs de dezvoltare, totuși, acum se constată că este din ce în ce mai comună în țările industrializate. Hepatita virală E a fost considerată istoric o boală a țărilor în curs de dezvoltare, unde epidemiile sunt deosebit de comune din cauza lipsei de igienă a apei [19]. În aceste zone, unde VHE este endemic, insuficiența hepatică acută cauzată de infecția cu VHE este frecventă în timpul sarcinii pe fon de imunosupresie maternă, cu o rată de mortalitate asociată de până la 20% [14].

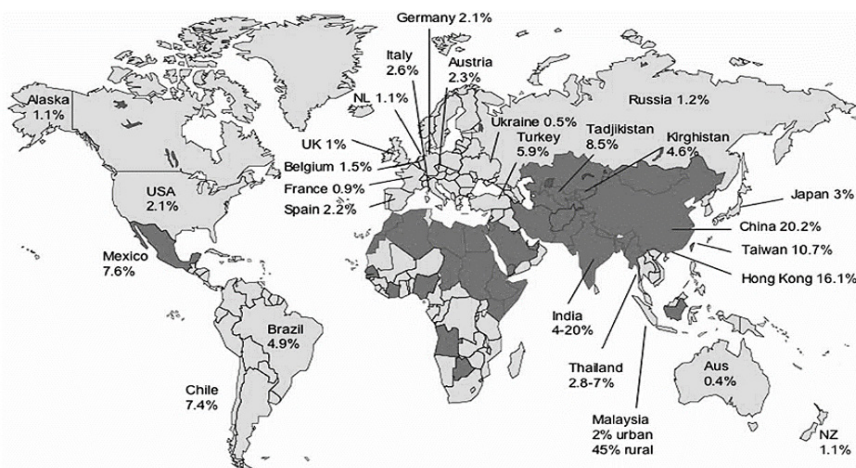


Figura 5. Zonele endemice pentru VHE și seroprevalența globală. [20]

Zonele colorate mai intens de pe hartă indică regiunile lumii, care sunt endemice pentru hepatita virală E și în care >25% din hepatita virală acută se datorează VHE. Peste această hartă sunt suprapuse ratele de seroprevalență a VHE din diferite țări, determinate în studii independente [20].

Studii din diferite regiuni ale subcontinentului indian au raportat că rata de prevalență a virusului hepatitic E în hepatita virală acută în timpul sarcinii variază între 58% și 86% [18].

În țările industrializate, infecția cu VHE era, de obicei, asociată cu călătoriile, care se întorceau din țările endemice. Cu toate acestea, în ultimii ani au fost raportate cazuri sporadice autohtone de infecție cu VHE cauzate de G3 și G4 [21, 22]. Primul caz în Europa de infectare cu virusul G3 la o femeie însărcinată în vârstă de 41 de ani a fost raportat în sud-estul Franței în anul 2012 [23]. Un caz similar, cu hepatită acută și transaminaze crescute, a fost raportat la o femeie însărcinată în vârstă de 27 de ani din Germania, devenind primul caz documentat de hepatită virală E dobândită local în țară [24].

Având în vedere aceste două cazuri și faptul că infecția cu VHE are un prognostic slab în rândul femeilor însărcinate, în special în trimestrul al treilea, s-a efectuat un studiu în Franța pentru a evalua prevalența infecției în timpul sarcinii. Rezultatele acestui studiu au arătat că, din cele 315 de participante-gravide, prevalența VHE a fost de 7,74% [25].

Mecanismele de transmitere

Principalul mecanism de transmitere al VHE este cel fecal-oral. Transmiterea verticală intrauterină este deosebit de interesantă, deoarece ratele de transmitere de la mamă la copil variază între 23,3% și 50%, provocând nașteri premature și mortalitate prenatală [26]. Astfel, pe parcursul unei epidemii din Sudan (2010-2011), s-au raportat 14 decese intrauterine și 9 nașteri premature din 39 de femei însărcinate infectate [27].

Într-un studiu, au fost investigate 26 de femei însărcinate cu infecție cu VHE pentru a evalua modelul de transmitere verticală a infecției cu VHE. Cinci mame au decedat înainte

de naștere, două au avortat, patru au născut prematur, iar 15 au avut sarcină matură cu naștere normală. Din cei 19 nou-născuți evaluați, 12 au prezentat reactivitate pentru anti-HEV IgM și 10 au avut viremie. În total 15 (57,69%) aveau semnele unei infecții intrauterine cu VHE. Infecția cu VHE la nou-născuți s-a manifestat la șapte dintre aceștia ca hepatită icterică, hepatită anicterică la cinci dintre ei și doar icter la trei. Șase nou-născuți au decedat din cauza insuficienței hepatice, iar un nou-născut a decedat din cauza prematurității severe. Nouă copii infectați cu VHE, care au supraviețuit, au avut viremie de scurtă durată și niciunul nu a prezentat evidențe de hepatită cronică sau ciroză [28].

Recent s-a constatat că replicarea VHE are loc în placentă și este corelată cu mortalitatea fetală și maternă din cauza insuficienței hepatice acute [29]. Cu toate acestea, contribuția transmiterii verticale a VHE la morbiditatea și mortalitatea fetală și neonatală, necesită investigații suplimentare [5].

Dovezi privind transmiterea sexuală a VHE sunt rare, ceea ce înseamnă că sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma acest mecanism de transmitere. Un studiu efectuat de Lanini et. al. [30] sugerează că populațiile homosexuale ar putea avea un risc mai mare de a contracta infecția cu VHE. Împreună cu aceste căi de transmitere, consumul de carne sălbatică și fructe de mare crude a fost descris ca factor de risc în transmiterea VHE [5].

Manifestări clinice

Perioada de incubație a HVE variază între 2 și 8 săptămâni, iar simptomele acesteia pot fi destul de nespecifice, cum ar fi mialgia, artralgia, durerile abdominale sau vărsăturile, sau mai consistente cu hepatita, cum ar fi icterul, urina închisă la culoare și scaunele deschise la culoare [31].

Mansuy et al. (2009) au studiat 62 de cazuri confirmate de hepatită virală E acută, pe o perioadă de 5 ani, în sud-vestul Franței și au constatat că aproximativ 60% dintre pacienți au dezvoltat icter [32].

De fapt, rata de icter în cazul infecției acute cu VHE este probabil mult mai mică, având în vedere că majoritatea cazurilor nu sunt recunoscute sau diagnosticate. Nivelurile serice de alanină aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază sunt semnificativ crescute, iar nivelurile de bilirubină pot, de asemenea, să crească [32].

În perioada de debut a bolii nu se atestă diferență între manifestările clinice la femeile însărcinate și cele neînsărcinate. Cu toate acestea, într-un timp scurt, până la 70% dintre femeile însărcinate infectate cu VHE tabloul clinic progresează către insuficiență hepatică acută, coagulare intravasculară diseminată (CID), encefalopatie și edem cerebral [34].

Un studiu de teren prospectiv realizat de Khuroo et al. (2003) a arătat că hepatita virală E s-a dezvoltat la 36 (17,3%) din 208 femei gravide, în comparație cu 71 (2,1%) din 3350 femei negravidă și 107 (2,8%) din 3822 bărbați. Insuficiența hepatică fulminantă s-a dezvoltat la 8 (22,2%) dintre cele 36 de femei gravide cu hepatită virală E. În contrast, niciuna dintre femeile negravidă nu a prezentat apariția insuficienței hepatice fulminante [34].

Mai multe complicații ale insuficienței hepatice fulmi-

nante, inclusiv edem cerebral, CID și encefalopatie, par să apară la o rată mai mare. Encefalopatia hepatică este cauza cea mai comună de deces în rândul acestor paciente. În cazul instalării comei hepatice ca complicație a HVE, rata de deces atinge până la 100% dintre cazuri [35].

În funcție de severitatea simptomelor și de încărcătura virală, poate apărea mortalitate fetală și/sau maternă, în special în timpul celui de-al treilea trimestru. Nașterea prematură, greutatea extrem de mică la naștere, avortul spontan sau decesul fătului ori nou-născutului, sunt observate în 25% până la 56% dintre cazuri [31, 36].

O situație deosebită se atestă în Egipt, unde infecția cu VHE în timpul sarcinii nu este asociată cu o creștere a mortalității. Unii autori sugerează că acest lucru ar putea fi datorat unei virulențe mai scăzute a genotipului prevalent, deși acest lucru nu este încă confirmat [21].

Severitatea și rezultatul bolii în țările industrializate sunt, de asemenea, complet diferite, probabil din cauza asistenței medicale mai bune sau a unei severități mai reduse a bolii cauzate de G3 [31].

Diferențe menționate între manifestările clinice din diferite zone geografice indică asupra faptului că severitatea simptomelor este determinată de nivelul virulenței genotipului VHE infectant, astfel G1 și G2 fiind mai virulente decât G3 și G4, care în general cauzează infecții subclinice [6, 15, 31].

În sursele bibliografice sunt rare datele despre biopsiile hepatice în hepatita fatală provocată de VHE. Există diferențe în leziunile histologice descrise în literatură între cazurile de hepatită fulminantă din țările industrializate comparativ cu cele din zonele endemice, probabil datorită diferitelor genotipuri prevalente de VHE [5].

În cazurile endemice de hepatită virală E, s-au raportat frecvent cholangiolită mixtă și, în special, prezența agregatelor de celule Kupffer în zona acinară 3. În comparație cu virusul hepatitei A, pacientele cu HVE sunt cunoscute să aibă perioadă de coleastăză prelungită [37]. De asemenea, caracteristicile histologice cel mai des întâlnite în sursele bibliografice din țările endemice pentru HVE includ: necroza acută a hepatocitelor și inflamația hepatică de grade variabile, pseudorozetele hepatocitelor, coleastăza, proliferarea ductelor biliare și cholangita limfocitară, precum și prezența proeminenței celulelor Kupffer [38].

Combinăția altor infecții virale cu infecția cu virusul hepatitic E (VHE) poate crește rata de mortalitate. Se estimează că la pacienții, care suferă de boală hepatică cronică (de exemplu, infecție cu virusul hepatitei B), aceste infecții progresează adesea către insuficiență hepatică, cu o rată de mortalitate de 27% [39].

Patogenia HVE în timpul sarcinii

Una dintre principalele schimbări în timpul sarcinii este reducerea imunității celulare, care se manifestă prin diminuarea CD4 și majorarea a CD8, ceea ce duce, prin urmare, la scăderea raportului CD4/CD8. De asemenea, schimbările în răspunsul imun matern se datorează parțial variațiilor semnificative ale nivelurilor hormonale, cu o creștere a progesteronului, estrogenului și gonadotropinei

corionice umane (figura 6) [13].

Studiile recente au evidențiat că majorarea nivelului acestor hormoni are un puternic efect supresiv asupra imunității mediate celular. De asemenea, acești hormoni intervin în apoptoza limfocitară prin intermediul NF-KB, un factor de transcripție dimeric esențial în multiple procese celulare, inclusiv în regenerarea hepatică și răspunsul imun. Modelul de șoarece knockout, lipsit de componenta p65 a NF-KB, a evidențiat apoptoză extinsă în ficat. Rezultate similare au fost observate și la pacientele gravide cu insuficiență hepatică fulminantă cauzată de hepatitele virale B, C și E, manifestând o suprimare semnificativă a p65 [40].

Conform lui Kar et al. (2008), absența p65 din complexul NF-KB a fost presupusă a fi responsabilă de deteriorarea fulminantă a ficatului. De asemenea, nivelul de expresie al NF-KB, reglat în mod fiziologic în jos în timpul sarcinii, joacă un rol crucial în protejarea fătului în această perioadă. Este important să menționăm că hormonii steroizi au un rol semnificativ în replicarea virală, crescând predispoziția la infecțiile virale [41].

Citokinele contribuie, de asemenea, la creșterea toleranței imune datorită secreției lor din placenta și celulele trofoblastice. În special, s-au observat niveluri ridicate de factor de creștere tumoral beta (TGF- β), interleukina 4 (IL-4) și IL-10, și s-a constatat că acestea sunt responsabile pentru inhibarea imunității mediate de celule. Pe de altă parte, celulele T sunt distinct reduse în timpul sarcinii timpurii, până în săptămâna a 20-a de gestație, ducând la un nivel redus al răspunsului imun. Această modulare a imunității mediate de celule pare să faciliteze retenția alogrefei fetale; totuși, aceasta afectează și răspunsul imun montat împotriva infecțiilor [42].

Pal et al. (2005) au studiat răspunsul imun celular la femeile însărcinate și neînsărcinate cu hepatită virală E acută și o populație martor. Acest studiu a arătat că femeile însărcinate infectate cu VHE au avut o supresie imună generalizată. Această constatare a fost caracterizată printr-o scădere a răspunsului limfocitar la fitohemaglutinină, împreună cu o dominanță Th2 predominantă în comparație

cu femeile neînsărcinate cu hepatită virală E și controalele sănătoase [43].

Diferite studii au arătat că stresul oxidativ joacă un rol în patogeneză infecției acute cu hepatită virală A, B și C. Glutathionul redus (GSH) este un important antioxidant/reductant endogen, iar toate virusurile hepatitice, prin deteriorarea ficatului, pot promova stresul oxidativ sistemic.

Glutathionul este mecanismul intracelular principal, care protejează împotriva stresului oxidativ în timpul infecției cu virusurile hepatitelor virale B și C [3].

În privința stresului oxidativ în infecția cu VHE, un studiu efectuat de Bhatnagar et al. (2016) a evaluat nivelul de GSH la pacientele însărcinate infectate cu VHE, concluzionând că infecția cu VHE agravează stresul oxidativ în timpul sarcinii. Acest studiu arată, de asemenea, că GSH ar putea juca un rol important în medierea unei serii de evenimente în timpul sarcinii. La rândul său, scăderea GSH poate crește susceptibilitatea la un rezultat nefavorabil în infecția cu VHE în timpul sarcinii [44].

Labrique et al. (2012) au arătat că anumiți factori cum ar fi: starea nutrițională, deficiențele de micronutrienți și lipsa acidului folic, pot afecta și ei răspunsul imun la infecția cu VHE la femeile însărcinate [45]. Pe de altă parte, Kmush et al. [46] în studiul lor concluzionează că deficiențele de micronutrienți, cauzate de o dietă inadecvată, și o povară mare a bolilor infecțioase pot duce la compromiterea imunității și la exprimarea dereglată a citokinelor. Această dereglare, la rândul său, poate duce la disfuncția sistemului imunitar, crescând astfel riscul de infecție cu VHE [46].

Astfel, factorii externi și genetici pot influența variabilitatea sistemului imunitar în timpul sarcinii, acest aspect putând contribui la disparitățile regionale în ceea ce privește incidența hepatitei virale E și severitatea acesteia în timpul gestației [37].

De asemenea, s-a constatat că infecția cu VHE poate acționa ca un catalizator pentru coagulopatie, sporind riscul de hemoragie postpartum, ceea ce contribuie la creșterea morbidității și mortalității materne în rândul femeilor infectate cu acest virus.

Puri et al. (2011) au realizat un studiu în New Delhi cu cazuri și controale de femei însărcinate în al treilea trimestru, cu hepatită virală E acută și coagulopatie, comparând pe cele care au suferit hemoragie postpartum cu femeile care nu au suferit. Femeile cu hemoragie postpartum aveau o probabilitate de 5 ori mai mare să fi experimentat encefalopatie hepatică, decât cele fără hemoragie postpartum, și erau și de 20 de ori mai susceptibile să fi suferit hemoragie gastrointestinală. În plus, s-a observat că o treime din femeile internate în spital cu infecții acute cu VHE au avut hemoragie postpartum [47].

Geng et al. (2013) au studiat mecanismele posibile prin care infecția cu VHE poate contribui la dereglarea coagulării și au sugerat că scăderea producției de fibrinogen poate induce hemostaza, cauzând ulterior epuizarea factorilor de coagulare [48].

Deși dovezile, care indică rate ridicate de morbiditate și mortalitate fetală și maternă, cauzate de VHE, decesele asociate cu HVE la femeile însărcinate, în special în absența

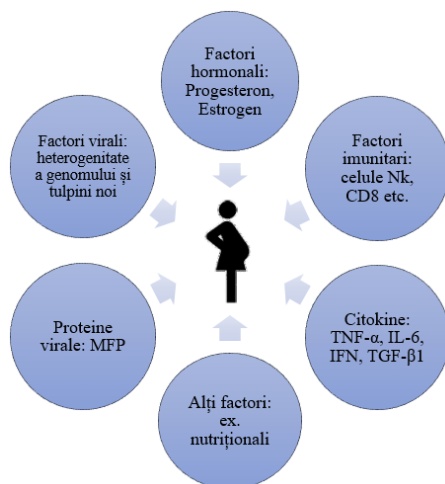


Figura 6. Ilustrația grafică a leziunilor hepatice induse de VHE în timpul sarcinii. Diferiți factori virali, hormonal, imunitari și starea nutritivă a unei femei pot juca roluri importante în timpul sarcinii [8].

icterului, s-ar putea să nu fie identificate și, prin urmare, să nu fie înregistrate ca atare. Astfel, un studiu realizat în Bangladesh de Gurley et al. a raportat o rată de prevalență mai mare decât era de așteptat (9,8% până la 25%) de icter și/ sau hepatită acută la femeile decedate în timpul sarcinii [49].

Diagnostic

Diagnosticul de laborator precis al hepatitei virale E în sarcină, urmează aceleași reguli ca în populația generală. Se bazează pe teste directe, în principal detectarea ARN-ului VHE, folosind reacția de polimerizare în lanț (PCR) în probe de sânge sau fecale, și teste indirecte, care detectează anticorpii anti-HEV IgG și anti-HEV IgM prin ELISA în sânge [50].

Teste directe

Prezența ARN-ului VHE în probele de sânge sau fecale confirmă diagnosticul de hepatită virală E. Viremia este, în general, tranzitorie în hepatita acută. Apare în timpul perioadei de incubație și durează de la 18 la 21 zile după debutul simptomelor (figura 7). Virusul hepatitei E poate fi detectat mai devreme în scaun [51].

Pentru detectarea și cuantificarea ARN VHE prin PCR în anul 2012 Organizația Mondială a Sănătății a stabilit un standard internațional, care include o tulpină de VHE G3a cu o unitate de 250 000 UI/ml [52].

Datorită perioadei scurte de viremie, un rezultat negativ la PCR nu exclude infecția cu VHE. Reacția de polimerizare în lanț are un rol critic în cazurile de imunodepresie, când anti-HEV IgM este negativ sau seroconversia nu poate fi observată în cazuri foarte suspecte. De asemenea, utilizarea sa este recomandată pentru monitorizarea terapiei și pentru identificarea genotipului VHE [51].

Recent, a fost dezvoltată o metodă indirectă ELISA pentru detectarea antigenului VHE. Antigenul VHE apare în sânge simultan cu ARN VHE, dar scade rapid odată cu seroconversia (figura 7). Acest test ar putea fi utilizat în zonele în care tehnologia PCR nu este disponibilă, dar, deocamdată, detectarea ARN VHE nu poate fi înlocuită din cauza sensibilității mai scăzute a metodei ELISA [53].

Teste indirecte

Metoda de selecție pentru detectarea anti-HEV IgG și anti-HEV IgM este ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent*

Assay), care include antigene ale proteinei de capsidă virală (ORF2) și unele dintre testele, din proteina ORF3. Ambele tipuri de anticorpi sunt prezente în faza acută a bolii, iar IgM poate persista timp de până la 4 și chiar până la 5 luni (figura 7). Prezența anti-HEV IgM confirmă diagnosticul de infecție acută sau recentă. Anti-HEV IgG apare, de asemenea, la scurt timp după apariția simptomelor clinice, dar poate fi detectată în sânge timp de până la 14 ani [53].

O problemă controversată este performanța testelor ELISA disponibile comercial în prezent pentru detectarea anticorpilor anti-HEV. Deși majoritatea dintre ele pot diagnostica cu exactitate hepatita virală E, sensibilitatea variază între 50% și 100% [50]. Acest interval larg poate fi legat de antigenele derivate din genotipurile VHE incluse în test, unele dintre ele neputând detecta anticorpi împotriva altor genotipuri. Tehnologia de immunobloting a fost tradițional efectuată pe eșantioanele pozitive ELISA ca test de confirmare. Cu toate acestea, este considerată nesigură și nu se mai recomandă utilizarea ei în acest sens [54].

Teste rapide

În ultimii ani, au fost dezvoltate câteva teste rapide pentru detectarea anti-HEV IgM. Rezultatele sunt obținute în mai puțin de 60 de minute și nu este necesar echipament sau experiență. În ciuda numărului încă scăzut de studii, aceste teste arată o concordanță foarte bună cu testele ELISA clasice și sensibilitatea lor este comparabilă cu cea a PCR-ului. Unele din dezavantajele lor constau că se bazează pe antigene ale G1 și G2 [54].

Alăptarea

Alăptarea este considerată sigură la femeile asimptomatice infectate cu VHE, în ciuda prezenței anticorpilor anti-HEV și a ARN-ului VHE în colostru. Cu toate acestea, este considerată nesigură dacă mama are boală hepatică acută sau o încărcătură virală crescută. În aceste cazuri, se recomandă hrănirea cu formule, deoarece există posibilitatea transmiterii prin supt din laptele matern infectat sau prin leziunile de pe mamelon [26, 55].

Tratament

O problemă aparte o ridică opțiunile de tratament pentru femeile însărcinate, care fac hepatită virală E acută, mai

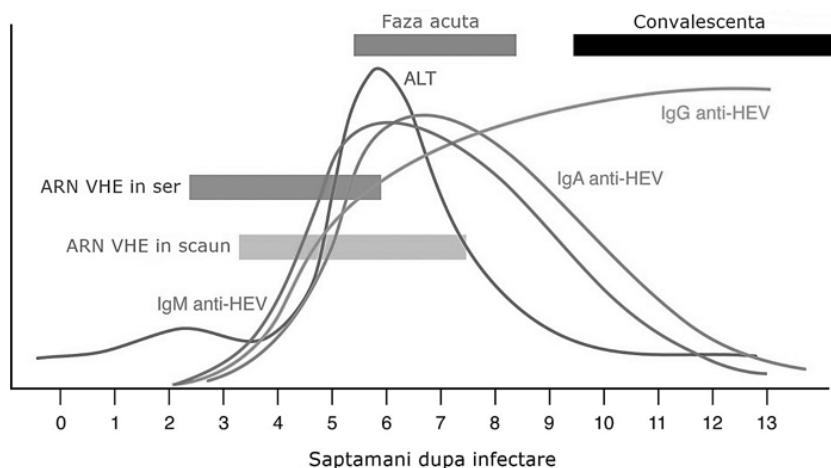


Figura 7. Evoluția evenimentelor în timpul infecției acute cu VHE [53]

ales în formă severă sau cu insuficiență hepatică, în aceste cazuri opțiunile de tratament ale hepatitei E acute sunt mult mai limitate. Deoarece tratamentul cu ribavirină a fost contraindicat la gravide din cauza potențialului teratogen asupra fătului.

Până în prezent nu s-a demonstrat eficacitatea ribavirinei în tratamentul pacientelor gravide cu hepatită severă. Cu toate acestea, Sinclair et al. (2017) au raportat absența teratogenității în tratamentul cu ribavirină la pacientele gravide infectate cu virusul hepatitei C și expuse direct sau indirect la ribavirină. Această descoperire poate fi parțial explicată prin absența efectelor teratogene ale ribavirinei în ultimul trimestru de sarcină, datorită finalizării organogenezei în primul trimestru de sarcină. Prin urmare, ribavirina poate fi sugerată pentru pacientele gravide infectate cu VHE în ultimul trimestru de sarcină în funcție de caz, ținând cont de rata foarte mare de mortalitate (aproape 20%) asociată infecției cu VHE în acea perioadă [56].

Ca alternativă, se poate aplica o monitorizare atentă a testelor de funcție hepatică și îngrijire de suport în tratamentul pacientelor gravide infectate cu VHE genotip 1 sau VHE genotip 2. Transplantul hepatic timpuriu ar trebui luat în considerare la pacienții indicați. Cu toate acestea, întreruperea sarcinii după indicații medicale cu scop terapeutic nu poate fi recomandat pe baza literaturii actuale [57].

Prevenire

Există două elemente cheie pentru realizarea unei preveniri de succes: vaccinarea și măsurile sanitare. În prezent, în țara noastră, vaccinarea comercială împotriva hepatitei virale E nu este disponibilă. Totuși, un vaccin împotriva hepatitei virale E, care utilizează proteina de capsidă recombinantă, a demonstrat în studiile clinice de fază a doua și a treia, că este sigur și eficient în populația adultă generală [58, 59].

Vaccinul recombinant împotriva hepatitei virale E, primul de acest fel, a fost aprobat în China în decembrie 2011 sub numele de Hecolin®. Acest vaccin a fost evaluat la femeile însărcinate într-un studiu clinic de fază 3, în care au fost incluse 37 de femei în grupul Hecolin și 31 de femei în grupul placebo, care au primit în mod inadvertent vaccinul în timpul sarcinii. Vaccinul s-a dovedit a fi bine tolerat de către femeile însărcinate, cu rate de evenimente adverse similare cu cele observate la femeile neînsărcinate, cu care au

fost comparate. Din cele 37 de femei însărcinate din grupul Hecolin și 14 din grupul placebo activ au optat pentru avort voluntar. Au existat 18 și 17 nașteri vii în grupurile Hecolin și control activ, respectiv. Greutatea, lungimea corporală și vârsta gestațională a bebelușilor au fost comparabile în cele 2 grupuri. Cu toate acestea, dimensiunea eșantionului general a fost prea mică pentru a permite o declarație concluzivă cu privire la siguranța Hecolinului în rândul femeilor însărcinate și a bebelușilor lor [60].

Pe de altă parte, sunt dezvoltate și alte vaccinuri, iar pentru aceasta se efectuează studii pe animale. Un studiu recent, realizat de Josh et al. (2015), a evaluat un vaccin, care conținea proteina epitopului neutralizant recombinant încapsulată în liposom, la șoareci gestați. După administrarea unei singure doze la șoareci în ziua 7 a sarcinii, s-a concluzionat că vaccinul a fost sigur și foarte imunogenic [61].

Ținând cont de vulnerabilitatea deosebită a femeilor însărcinate infectate cu VHE, se impune realizarea de studii suplimentare pentru evaluarea siguranței vaccinurilor destinate utilizării în țările endemice.

Prin prisma măsurilor sanitare de prevenire, se recomandă ca femeile însărcinate (și nu numai), care călătoresc în țări endemice pentru VHE, să respecte cu strictețe precauțiile legate de alimentație și apă. Acestea includ consumul exclusiv de apă îmbuteliată, evitarea utilizării cuburilor de gheață în băuturi, precum și evitarea consumului de fructe și legume necurățate. Este recomandat să se spele cu atenție mâinile, fructele și legumele cu apă potabilă înainte de consum. De asemenea, ar trebui evitat consumul de carne prelucrată insuficient termic, provenită de la animale precum porci, mistreți sau cerbi [50].

Concluzie

Hepatita virală E reprezintă o preocupare semnificativă pentru femeile însărcinate, având potențialul de a cauza complicații grave atât pentru mamă, cât și pentru făt și nou-născut. Deși, infecția cu VHE în timpul sarcinii poate duce la consecințe severe, încă există lacune în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenirea acestei afecțiuni în rândul femeilor însărcinate. Studiile suplimentare sunt necesare pentru a înțelege mai bine impactul infecției cu VHE în timpul sarcinii și pentru a dezvolta strategii eficiente de gestionare și prevenire a acesteia în populația vulnerabilă.

Bibliografie

- Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(18):185-200. (English, French)
- Guu TS, Liu Z, Ye Q, et al. Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(31):12992-12997. doi:10.1073/pnas.0904848106
- Pérez-Gracia MT, Suay-García B, García M, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: latest developments in knowledge. *Future Microbiol.* 2016;11:789-808. doi:10.2217/fmb-2016-0012
- Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):256-265. doi:10.1016/j.vetmic.2009.03.017
- Pérez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Caridad Montalvo Villalba M. Hepatitis E: current status. *Rev Med Virol.* 2013;23(6):384-398. doi:10.1002/rmv.1759
- Thakur V, Ratho RK, Kumar S, Saxena SK, Bora I, Thakur P. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol.* 2020;11:577339. Published 2020 Sep 29. doi:10.3389/fmicb.2020.577339
- Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology.* 2016;150(2):355-7.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.048

8. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014;22:40-59. doi:10.1016/j.meegid.2014.01.002
9. Woo PC, Lau SK, Teng JL, et al. New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(12):2219-2221. doi:10.3201/eid2212.160979
10. Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *J Gen Virol.* 2020;101(7):692-698. doi:10.1099/jgv.0.001435
11. Wang L, Teng JLL, Lau SKP, et al. Transmission of a Novel Genotype of Hepatitis E Virus from Bactrian Camels to Cynomolgus Macaques. *J Virol.* 2019;93(7):e02014-18. Published 2019 Mar 21. doi:10.1128/JVI.02014-18
12. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014;6:45-59. Published 2014 Jun 3. doi:10.2147/HMER.S63417
13. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-1199. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x
14. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat.* 1997;4(1):51-54. doi:10.1046/j.1365-2893.1997.00123.x
15. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012;55(4):988-997. doi:10.1002/hep.25505
16. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):28-33. doi:10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00005
17. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, et al. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. *Hepatology.* 1996;23(6):1448-1455. doi:10.1002/hep.510230622
18. Aziz AB, Hamid S, Iqbal S, Islam W, Karim SA. Prevalence and severity of viral hepatitis in Pakistani pregnant women: a five year hospital based study. *J Pak Med Assoc.* 1997;47(8):198-201.
19. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20(1):23-31. doi:10.1159/000149370
20. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci.* 2008;33(4):451-464. doi:10.1007/s12038-008-0064-1
21. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):116-138. doi:10.1128/CMR.00057-13
22. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, de la Maza OM, Pérez-Gracia MT. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2010;82(10):1666-1668. doi:10.1002/jmv.21840
23. Anty R, Ollier L, Péron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol.* 2012;54(1):76-78. doi:10.1016/j.jcv.2012.01.016
24. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletzki M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *J Clin Virol.* 2014;61(1):170-172. doi:10.1016/j.jcv.2014.06.008
25. Renou C, Gobert V, Locher C, et al. Prospective study of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in France. *Virology.* 2014;11:68. Published 2014 Apr 9. doi:10.1186/1743-422X-11-68
26. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;100(1):9-15. doi:10.1016/s0301-2115(01)00448-1
27. Rayis DA, Jumaa AM, Gasim GI, Karsany MS, Adam I. An outbreak of hepatitis E and high maternal mortality at Port Sudan, Eastern Sudan. *Pathog Glob Health.* 2013;107(2):66-68. doi:10.1179/204773213Y.0000000076
28. Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat.* 2009;16(7):519-523. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01101.x
29. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 6):1266-1271. doi:10.1099/vir.0.063602-0
30. Lanini S, Garbuglia AR, Lapa D, et al. Epidemiology of HEV in the Mediterranean basin: 10-year prevalence in Italy. *BMJ Open.* 2015;5(7):e007110. Published 2015 Jul 14. doi:10.1136/bmjopen-2014-007110
31. Sayed IM, Vercouter AS, Abdelwahab SF, Vercauteren K, Meuleman P. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries?. *Hepatology.* 2015;62(6):1883-1892. doi:10.1002/hep.27990
32. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol.* 2009;44(1):74-77. doi:10.1016/j.jcv.2008.09.010
33. Mast EE, et al. Viral hepatitis and liver disease. Springer; 1994. Hepatitis E among refugees in Kenya: minimal apparent person-to-person transmission, evidence for age-dependent disease expression, and new serologic assays; pp. 375-378
34. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2003;10(1):61-69. doi:10.1046/j.1365-2893.2003.00398.x
35. Khaskheli MN, Baloch S, Sheeba A, Baloch S. Acute Hepatitis E Viral Infection in Pregnancy and Maternal Morbidity. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(10):734-737. doi:10.2015/JCPSP.734737
36. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015;61(7):607-608.
37. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AIMazroa, Mohammad A [added]; Memish,

- Ziad A [added]]. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
38. Agrawal V, Goel A, Rawat A, Naik S, Aggarwal R. Histological and immunohistochemical features in fatal acute fulminant hepatitis E. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(1):22-27. doi:10.4103/0377-4929.94849
39. Aslam A, Susheela A, Iriana S, Chan SS, Lau D. Acute hepatitis E superinfection leading to chronic hepatitis B reactivation. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223616. Published 2018 Jun 10. doi:10.1136/bcr-2017-223616
40. Prusty BK, Hedau S, Singh A, Kar P, Das BC. Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality. *Mol Med*. 2007;13(9-10):518-526. doi:10.2119/2007-00055.Prusty
41. Kar P, Jilani N, Husain SA, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy?. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2495-2501. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02032.x
42. Meeusen EN, Bischof RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *Am J Reprod Immunol*. 2001;46(2):169-179. doi:10.1111/j.8755-8920.2001.460208.x
43. Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1094-1101. doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03875.x
44. Bhatnagar G, Sharma S, Kumar A, Prasad S, Agarwal S, Kar P. Reduced glutathione in hepatitis E infection and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(7):789-795. doi:10.1111/jog.12986
45. Labrique AB, et al. Immunologic dysregulation and micronutrient deficiencies associated with risk of intrapartum hepatitis E infections in pregnant Bangladeshi women. Wiley Online Library; 2012.
46. Kmush BL, Labrique A, Li W, et al. The Association of Cytokines and Micronutrients with Hepatitis E Virus Infection During Pregnancy and the Postpartum Period in Rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(1):203-211. doi:10.4269/ajtmh.15-0238
47. Puri M, Patra S, Singh P, et al. Factors influencing occurrence of postpartum haemorrhage in pregnant women with hepatitis E infection and deranged coagulation profile. *Obstet Med*. 2011;4(3):108-112. doi:10.1258/om.2011.110031
48. Geng Y, Yang J, Huang W, et al. Virus host protein interaction network analysis reveals that the HEV ORF3 protein may interrupt the blood coagulation process. *PLoS One*. 2013;8(2):e56320. doi:10.1371/journal.pone.0056320
49. Gurley ES, Halder AK, Streatfield PK, et al. Estimating the burden of maternal and neonatal deaths associated with jaundice in Bangladesh: possible role of hepatitis E infection. *Am J Public Health*. 2012;102(12):2248-2254. doi:10.2105/AJPH.2012.300749
50. Sajin O, Spînu C, Pinzaru I, et al. Seroprevalence and risk assessment of viral hepatitis E infection in a group of exposed persons from Republic of Moldova. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(5):461-464. Published 2019 May 31. doi:10.3855/jidc.11397
51. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps?. *Viruses*. 2018;10(6):285. Published 2018 May 25. doi:10.3390/v10060285
52. Baylis SA, Hanschmann KO, Matsubayashi K, et al. Development of a World Health Organization International Reference Panel for different genotypes of hepatitis E virus for nucleic acid amplification testing. *J Clin Virol*. 2019;119:60-67. doi:10.1016/j.jcv.2019.05.006
53. Aggarwal R, Goel A. Advances in hepatitis E - I: virology, pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(9):1053-1063. doi:10.1080/17474124.2016.1185362
54. Sajin O, Isac M, Spînu C, et al. Seroprevalența markerilor infecțiilor virale hemotransmisibile la donatorii primari de sânge. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019;4(82):347-351.
55. Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH. Should HEV infected mothers breast feed?. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;270(1):15-20. doi:10.1007/s00404-002-0466-5
56. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf*. 2017;40(12):1205-1218. doi:10.1007/s40264-017-0566-6
57. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(3):205-211. doi:10.1080/17474124.2019.1568869
58. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):895-902. doi:10.1016/S0140-6736(10)61030-6
59. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356(9):895-903. doi:10.1056/NEJMoa061847
60. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012;55(6):2038. doi:10.1002/hep.25522
61. Joshi SS, Arankalle VA. Enhanced humoral response in pregnant mice immunized with liposome encapsulated recombinant neutralizing epitope protein of Hepatitis- E virus. *Viol J*. 2015;12:70. Published 2015 May 3. doi:10.1186/s12985-015-0302-8

Recepționat – 14.03.2024, acceptat pentru publicare – 30.04.2024

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Articolul a fost realizat în cadrul subprogramului instituțional „Evaluarea prevalenței și riscurilor asociate infecției cu virusul hepatitei E la femeile însărcinate”, Codul subprogramului 130104, din cadrul Programului de stat pentru anii 2024-2027.

Citare: Sajin O, Țurcanu A, Iziumov N, Stavinskaia L, Guțu V, Blaj V. Perspective asupra hepatitei virale E în sarcină [Perspective on viral hepatitis E in pregnancy]. *Arta Medica*. 2024;90(1):22-30.