

E-viirushepatiidi viiruse antikehade esinemine Eesti inimestel. Katseuring

Valentina Tefanova¹, Tatjana Tallo¹, Tatjana Kuznetsova¹, Ljudmilla Priimägi¹, Jevgenia Epštein², Kuulo Kutsar²

Varem ei ole Eestis E-hepatiidi viiruse (HEV) antikehi veres määratud, samuti ei ole registreeritud E-hepatiidi haigusjuhte.

TAI viroloogia osakonnas määrati aastatel 1994–2006 mitmesugustel põhjustel uuritud ja seerumipanka kogutud vereseerumites E-hepatiidi IgG ja IgM antikehade esinemist. Kokku analüüsiti 1253 seerumiproovi.

IgG antikehad leiti 3,2%-s uuritud seerumitest, sagedamini vanematelt, üle 60 aasta vanustelt isikutelt võetud proovides (6%-l uuritustest).

Uuringu tulemused kinnitavad HEV-nakkuse olemasolu Eestis. Sagedamini on nakatunud üle 40aastased ja nii mehed kui ka naised.

E-hepatiidi viiruse (HEV) nakkus on enteralselt ülekantav nakkushaigus (1, 2). Endemilistes piirkondades põhjustab HEV suuri vee kaudu levivaid epideemiaid ning sporaadilisi haigusjuhte (3, 4). Paljudes Euroopa ning Põhja- ja Lõuna-Ameerika riikides on E-hepatiit kohalikku päritolu haigus (5–10).

E-hepatiiti peetakse zoonoosiks (11–13), selle peamiseks looduslikuks reservuaariks on sead ja teised imetajad (14, 15). Nakatunud loomaga otseses kontaktis olevatel isikutel on suur risk HEVga nakatuda (16–18). Mitte kõiki nakkusallikaid ei õnnestu kindlaks teha ja paljudel juhtudel jääb HEV-nakkuse päritolu teadmata.

E-hepatiidi viirus on RNAd sisaldav viirus, mis kuulub *Hepeviridae* sugukonda (19). HEV-l on neli genotüüpi, millest genotüüpe 1 ja 2 on leitud ainult inimestel, genotüübid 3 ja 4 nakatavad nii inimesi kui ka mitut liiki imetajaid, sealhulgas sigu (3, 15).

E-hepatiiti nakatuvad peamiselt 15–40aastased isikud ning letaalsus on 0,5–4% (20), kusjuures rasedatel võib letaalsus ulatuda 20%-ni (21). Suremus haigusse on arenenud riikides suurem kui endemilistes piirkondades, sest seal nakatuvad sagedamini vanemad inimesed (22, 14, 23, 10).

Äge E-hepatiit on enamasti iseparanev haigus, kuid võib põhjustada immuunpuudulikkusega patsientidel kroonilist maksapõletikku koos järgneva tsirroosiga (21,

14). E-hepatiidi põhjuslik ravi ja vaktsiin puuduvad.

Euroopa Komisjoni direktiivi 2003/99/EC põhjal kuulub HEV nende zoonooside hulka, mis vajavad järelevalvet, lähtudes epidemioloogilisest olukorrast.

HEV-nakkuse laboratoorset diagnostikat ei ole Eestis rakendatud. Vabariigi Valitsuse 23.07.2009. aasta määruse nr 134 järgi tuleb E-viirushepatiidi juhud Eestis registreerida.

TAI viroloogia osakond koos Terviseametiga tegi katseuringu, mille põhieesmärgiks oli välja selgitada HEV antikehade olemasolu Eesti inimeste veres, seega nakatumine HEV-nakkusesse.

UURIMISMATERJAL JA -MEETODID

E-hepatiidi viiruse antikehade olemasolu uuriti seerumites, mis olid aastatel 1994–2006 kogutud TAI viroloogia osakonna seerumipanka ja mida säilitati anonüüm-sena.

Analüüsiks võeti 1253 inimese (vanuses 20–91) seerumid, mis olid varem analüüsimiseks saadetud mitmesuguste projektide raames. Nende hulgas oli 763 hepatiidikahtlusega haige (s.t neil ei olnud tuvastatud A-, B- või C-viirushepatiidi markereid), 176 hemodialüüsiga ravitud haige, 151 terve inimese ja 163 terve meditsiinilise seerumid. Seerumiproovid olid võetud nii linna- kui ka maainimestelt, peamiselt Harju, Ida- ja Lääne-Viru ning Lääne maakonnast. Uuritute põhiaandmed on toodud tabelis 1.

Eesti Arst 2012; 91(4):177–180

Saabunud toimetusse 12.12.2011
Avaldamiseks vastu võetud: 15.03.2012
Avaldatud internetis: 30.04.2012

¹ Tervise Arengu Instituut, ² Terviseamet

Korrespondeeriv autor:
Valentina Tefanova
valentina.tefanova@tai.ee

Võtmesõnad:
E-hepatiidi viirus, epidemioloogiline uuring, levimus, antikehad

Tabel 1. Uuritavate põhiandmed

Uuritavad, aasta, n	Sugu M/N	Keskmine vanus, M + SD, valik	Vanus, aastates				
			20–30	31–40	41–50	51–60	≥ 61
Äge maksakahjustus, 1994–2000, n = 763	378/385	46,2 ± 15,0 20–91	135	150	165	178	135
Dialüüsipatsiendid, 1996–2006, n = 176	105/71	50,9 ± 15,8 20–80	28	15	36	35	62
Meditsiinitöötajad, 2004, n = 163	6/157	38,6 ± 12,3 20–75	52	46	32	24	9
Terved isikud, 2003, n = 151	5/146	33,5 ± 12,2 20–81	72	62	1	3	13
Kokku, n = 1253	494/759	44,3 ± 15,4 20–91	287	273	234	240	219

Seerumeid uuriti ELISA-meetodil anti-HEV IgG antikehade olemasolu suhtes, kasutades Mikrogeni (Taani) diagnostikumi *recomWell HEV IgG*. Kõik positiivseteks osutunud proovid verifitseeriti teist korda sama testsüsteemiga. HEV IgG-positiivsed proovid testiti HEV IgM antikehade olemasolu suhtes Mikrogeni (Taani) diagnostikumiga ELISA *recomWell HEV IgM*. IgM-positiivsed proovid ning IgG suhtes nõrgalt positiivsed proovid kinnitati rekombinantse immunoblotti meetodil (*recomLine HEV IgG/IgM*).

Andmete statistiliseks analüüsiks kasutati dispersioonanalüüsi ja korrelatsioonanalüüsi ning Studenti ja Fisheri testi. Uuritud rühmade erinevuste hindamisel võeti statistilise olulisuse nivooks $p < 0,05$.

Uuringu teostamise kiitis heaks Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee.

TULEMUSED

Kõigist testitud seerumitest 3,19%-l (40/1253) leiti anti-HEV IgG positiivsed antikehad, (95% CI 2,35–4,32%). 13 proovi (1,04%) olid nii IgG- kui ka IgM-positiivsed, mis iseloomustab ägedat nakkust. 27 proovi olid ainult anti-HEV IgG positiivsed ning see viitab läbiõõdetud nakkusele.

Anti-HEV antikehad leiti 16 mehe (3,24%) ja 24 naise seerumis (3,16%; 95% CI 2,13–4,66%). Statistiliselt olulist erinevust meeste ja naiste vahel antikehade esinemises ei olnud ($p = 0,920$).

Tervete isikute seerumites leiti HEV-antikehi 6%-l (95% CI 3,17–10,94%) uuritutest ja 5,1%-l (95% CI 2,71–9,43%) dialüüsipatsientide seerumitest. Tervishoiutöötajate ja hepatiidikahtlusega haigete seerumites leiti antikehi 2,4%-l (vastavalt 95% CI 0,96–6,13 ja 1,5–3,7%) uuritutest.

Isikutel vanuses üle 60 aasta esines anti-HEV antikehi 5,9%-s ja vanuserühmas kuni 40 aastat 3%-s uuritud seerumitest. Erinevus on statistiliselt oluline ($p = 0,01$).

ARUTELU

HEV-nakkus on tänapäeval levinud endemilistest piirkondadest väljapoole ja seda esineb nii Põhja-Ameerika kui ka Euroopa riikides. Võimalik, et see on seotud sagedama reisimisega eksootilistesse maadesse, võimalik, et toiduainete importimisega neist maadest (1, 24).

Esimest korda on uuritud HEV-vastaste antikehade esinemist Eesti inimestel. Ilmneb, et 1994.–2006. aastani kogutud seerumites leidis HEV IgG antikehi 3,24%-s meestelt ja 3,16%-s naistelt kogutud seerumites. Saadud tulemused näitavad, et HEV-infektsiooni on neil aastatel esinenud ka Eestis. Kasutatud meetodika ei võimalda hinnata HEV-infektsiooni levikuteid ega nakkuse kliinilisi avaldusvorme. Küll aga leidis 13 uuritud proovis IgM antikehi, mille põhjal võib eeldada, et isikud, kellelt need proovid võeti, põdesid sel ajal nakkust ägedas faasis.

Käesolev uuring ei vasta levimusuuringu kriteeriumidele ja saadud tulemused ei saa peegeldada HEV-infektsiooni tegelikku levimust Eestis. Kirjanduse andmeil kõigub Euroopa maades, Jaapanis ja Lõuna-Ameerikas anti HEV IgG antikehade levimus uuritud rahvastikus 2–9% piires (27, 28, 8, 29, 10). E-hepatiidi endemilistes piirkondades – Indias, Kagu-Aasias – on leitud HEV IgG antikehi 27–80%-l inimestest (26).

Mitmetes uuringutes on leitud, et mehed nakatuvad HEV-infektsiooni sagedamini kui naised (5, 6). Meie materjalis see erinevus ei ilmnenu. Samasugused tulemused on

saadud Prantsusmaal tehtud uuringus, kus HEV-nakkuse markerid leiti 3,14%-l meestest ja 3,27%-l naistest (30).

Kliinilistes avaldusvormides on E-hepatiit sarnane A-viirushepatiidiga ning võib avalduda ka subkliinilistes ja välvormides. Immuunpuudulikkusega patsientidel võib HEV-nakkus põhjustada kroonilist hepatiiti ja maksatsirroosi (21).

On teada, et endeemilistes piirkondades on E-hepatiiti täheldatud peamiselt noorematel inimestel vanuses kuni 40 aastat, kuna arenenud Euroopa maades ning Põhja- ja Lõuna-Ameerika riikides nakatuvad sagedamini vanemad, kõrgeima seropositiivsuse tasemega on üle 60 aasta vanused inimesed (14, 22, 23). Käesoleva uuringu tulemuste analüüs näitas analoogset trendi: rohkem HEV-nakkuse markereid leidis üle 60aastaste vanuserühmas ehk 6%-l uuritutest, noorematel isikutel ei ületanud see näitaja 3%.

Tänapäeval peetakse HEV-nakkust arenenud riikides zoonoosiks, mille põhiliseks nakkusallikaks on sead. Käesolevas uuringus ei olnud võimalik hinnata võimalikke nakkusallikaid, sest HEV-nakkuse levimus loomade, sh sigade hulgas Eestis ei ole teada.

Kuna HEV-nakkust praegu Eestis rutiinselt laboratoorselt ei diagnoosita, on tulevikus oluline uurida, millises ulatuses HEV ringleb, kui suur on seropositiivsete isikute ja reservuaarloomade osakaal viiruse säilimises ja nakkuse ülekandes. Kliinilised laborid peaksid juurutama HEV antikehade määramise meetodeid.

KOKKUVÕTE

Esimest korda leidis HEV-nakkuse levik kinnitust ka Eestis. On võimalik, et HEV-nakkuse levimus Eestis ja teistes Euroopa riikides on sarnane. Võimalik, et suurem oht nakatuda HEVga Eestis on üle 40aastastel isikutel.

Edaspidi on kavas laiendada uuringu mahtu, kasutades viimastel aastatel erinevatesse rahvastikuühmadesse kuuluvatel isikutel (veredoonorid, süstivad narkomaanid, kroonilise hepatiidi patsiendid, sigadega kokkupuutuvad töötajad) kogutud vereseerumeid, et täiendavalt tundma õppida HEV levikut. Eestis on lisaks otstarbekas uurida HEV antikehade esinemist loomade seas. Käesoleva uuringu tulemused on aluseks HEV-levimuse dünaamika selgita-

miseks ning erinevate HEV-tüvede ringluse tuvastamiseks Eestis.

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad Diamedica OÜ immunoloogiatöötajate Marit Palutederit ja firmat Mikrogen (Taani) diagnostilise HEV-testüsteemiga varustamise eest, Tervise Arengu Instituudi viroloogia osakonna vanemlaboranti Sofia Sidorovat tehnilise abi eest ning Terviseametit uuringu toetamise eest.

AUTORITE HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub huvikonflikt seoses uuringu tegemisega.

SUMMARY

Seroprevalence of hepatitis E virus in Estonia

Valentina Tefanova¹, Tatjana Tallo¹, Tatjana Kuznetsova¹, Ljudmilla Priimägi¹, Jevgenia Epštein², Kuulo Kutsar²

Aim. In Estonia, the diagnostics of hepatitis E virus (HEV) has not yet been performed and the occurrence of anti-HEV antibodies in the general population has never been studied. The aim of the study was to determine the presence of HEV in the general Estonian population.

Methods. From the bank of sera, Department of Virology, Estonian National Institute for Health Development a total of 1253 serum samples (494 males aged 20–91, mean age 46.4; SD±14.8 and 759 females aged 20–82, mean age 44.4; SD±14.6) were selected for a retrospective study. Among these, 763 samples were from patients with acute non-A,B,C hepatitis, 176 from hemodialysis patients, 163 from health care professionals (HCW) and 151 from healthy people. The samples were collected between 1994 and 2006 and stored at -70°C before the study.

All serum samples were tested for presence of HEV IgG, positive sera were tested for HEV IgM antibodies using the recomWell HEV IgG/IgM ELISA kits (Mikrogen, Denmark). All sera positive both for IgG and IgM were retested. For confirmation, anti-HEV IgG and IgM positive sera were tested with an immunoblot assay (recomLine HEV IgG/IgM, Mikrogen).

Results. Out of all sera, 3.2% (40/1253, 16 males, age range 23–74; 24 females, age range 22–73 years) were positive for anti-HEV IgG.

¹ Department of Virology, National Institute for Health Development, Tallinn, Estonia
² Health Board, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Valentina Tefanova
valentina.tefanova@tai.ee

Keywords: hepatitis E virus, epidemiology, incidence, antibodies

Anti-HEV IgM was found in 32.5% (13/40; 6 males and 7 females) of the anti-HEV IgG positive samples. Overall, 27 sera were only positive for anti-HEV IgG.

The highest HEV antibody occurrence, 6.0%, was noted in healthy subjects followed by 5.1% in the group of hemodialysis patients. For both health care professionals and patients with acute non-A,B,C hepatitis, the occurrence of antibodies was 2.4%. Comparison of the estimates by age revealed the highest occurrence rate (5.9%) in those aged 60 years and over.

Conclusions. These preliminary results demonstrate the incidence of HEV in Estonia and indicate that HEV should be considered a possible cause of viral hepatitis.

Since HEV diagnostics is not yet performed in Estonia, there is an urgent need for implementing the methods of diagnosing this disease in medical institutions. It is important to find out whether or not there exist sporadic cases of human hepatitis E in Estonia and, if this is the case, which strains of HEV are responsible for them.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494–503.
2. Aggarwal R. Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 1:72–82.
3. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5–36.
4. Panda SK, Thakral D, Rehman S. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2007;17:151–80.
5. Pavio N, Mansuy JM. Hepatitis E in high-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:521–7.
6. Jjaz S, Vyse AJ, Morgan D, et al. Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J Clin Virol* 2009;44:272–6.
7. Fogeda M, Avellón A, Cilla CG, Echevarría JM. Imported and autochthonous hepatitis E virus strains in Spain. *J Med Virol* 2009;81:1743–9.
8. Romano L, Paladini S, Tagliacarne C, et al. Hepatitis E in Italy: long-term prospective study. *J Hepatol* 2011;54:34–40.
9. Faramawi MF, Johnson E, Chen S, Pannala PR. The incidence of hepatitis E virus infection in the general population of the USA. *Epidemiol Infect* 2010;21:1–6.
10. Lopes Dos Santos DR, Lewis-Ximenez LL, da Silva MF, et al. First report of a human autochthonous hepatitis E virus infection in Brazil. *J Clin Virol* 2010;47:276–9.

11. Goens SD, Perdue ML. Hepatitis E viruses in human and animals. *Anim Health Res Rev* 2004;5:145–56.
12. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007;127:216–28.
13. Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res* 2010;41:46.
14. Renou C, Nicand E, Pariente A, et al. How to investigate and diagnose autochthonous hepatitis E? *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 Suppl:27–35.
15. Meng XJ. Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepat* 2010;17:153–61.
16. Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 2001;184:1594–7.
17. Olsen B, Axelsson-Olsson D, Thelin A, Weiland O. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Sweden pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis* 2006;38:55–8.
18. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008;47:1026–31.
19. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, et al. Hepevirus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, eds. *Virus taxonomy: VIIIth report of the ICTV*. London, Elsevier/Academic Press; 2004; p. 851–5.
20. Worm HC, van der Poel WH, Brandstätter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002;4:657–66.
21. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008;80:646–58.
22. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:784–90.
23. Kantala T, Maunula L, von Bonsdorff CH, et al. Hepatitis E virus in patients with unexplained hepatitis in Finland. *J Clin Virol* 2009;45:109–13.
24. Skovgaard N. New trends in emerging pathogens. *Intern J Food Microbiol* 2007;120:217–24.
25. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010;138:145–66.
26. Abe K, Li TC, Ding X, et al. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:90–5.
27. Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003;9:448–54.
28. Stefanidis I, Zervou EK, Rizo C, et al. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: an epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs* 2004;27:842–7.
29. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang* 2010;99:307–13.
30. Kaba M, Brouqui P, Richet H, et al. Hepatitis E virus infection in sheltered homeless persons, France. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1761–3.
31. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:1133–48.
32. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, et al. Prevalence on anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007;45:2009–10.

SAMAL TEEMAL EESTI ARSTIS VAREM ILMUNUD

Prükk T. E-hepatiidi viirusinfektsioon. *Eesti Arst* 2011;90:510–4.