

Hantaviirusinfektsioonid Eestis

Veera Vasilenko¹, Tiina Prükk², Irina Golovljova¹, Madis Ilmoja³, Kiira Subi¹, Elviira Seppet⁴, Eino Sinimäe⁴ – ¹Ekspérimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut, ²Lääne-Tallinna Keskhaigla, ³Tartu Ülikooli Kliinikumi nakkushaiguste osakond, ⁴nefroloogia osakond

hantaviirusinfektsioonid, NSHP, HPS, Puumala viirus, Dobrava viirus, Saaremaa viirus, looduslik peremees

Hantaviirusnakkused on zoonootilised – viirused tsirkuleerivad looduses ilma inimese osalusega, neid levib näriliste vahendusel.

Tuntud on kaks kliiniliselt erinevat haigusvormi – neerusündroomiga hemorraagiline palavik (levinud Aasias ja Euroopas) ning hantaviiruse pulmonaalne sündroom (levinud Ameerikas). Sõltuvalt viirustüübist võib letaalsus haigestumuse korral ulatuda kuni 40%-ni.

Eestis on isoleeritud Dobrava genotüüp viirus. Saaremaal püütud juttselfg hiirtel on isoleeritud viirus osutunud aga omaette genotüüpi kuuluvaks ja on nimetatud saaremaa hantaviiruseks. Hantaviirusnakkus on levinud ka Eestis – aastal 2001 esines 12 seroloogiliselt kinnitatud haigusjuhtu

Hantaviirusnakkused kuuluvad nende viirushaiguste hulka, mis on seotud viraalhemorraagilise palaviku sündroomiga. Siia kuulub peale neerusündroomiga hemorraagilise palaviku (NSHP) veel rida teisi viirusnakkusi, näiteks hemorraagiline denguepalavik, kollapalavik (1). Kõik nimetatud nakkused on zoonootilised, sest nende tekitajad tsirkuleerivad looduses ilma inimese osalusega. Need viirused nakatavad inimesi mitme bioloogilise liigi vahendusel (insektid, närilised jt) (1, 2). Erinevalt teistest viiruszoonooside tekitajatest ei levi hantaviirused putukate vahendusel ning seepärast nimetatakse neid närilistega seotud viirusteks (*rodent-borne viruses*) (2). Aasias ja Euroopas avastati hantaviirused möödnud sajandi 1980. aastatel (3–7) ja Ameerikas alles 1993. a (8, 9). Aastas haigestub hantaviirusnakkustesse erinevates maades umbes 150 000 – 200 000 inimest, Soomes registreeritakse aastas umbes 1000 haigusjuhtu (9).

Hantaviirused kuuluvad *Bunyaviridae* sugukonda ja *Hantavirus'e* perekonda. Tegemist on välisümbrisega kaetud negatiivse ahelaga (*negative strand*) RNA viirustega (International Committee on the Taxonomy of Viruses, 1987). Hantaviirused kuuluvad eriti ohtlike tekitajate rühma, sest sõltuvalt viirustüübist võib letaalsus ulatuda kuni 40% ja enam (9).

Hantaviirused tekitavad kahte kliiniliselt erinevat haigusvormi:

- 1) neerusündroomiga hemorraagilist palavikku (NSHP) Aasias ja Euroopas;
- 2) hantaviiruse pulmonaalset sündroomi (HPS) Ameerikas.

Hantaviiruse pulmonaalset sündroomi põhjustav viirus võib anda ka renaalse haigusvormi, mis on prognostiliselt soodsama kuluga. Senini on seda haigust leitud ainult Ameerikas (8, 9).

NSHP tekitajate iseloomustus

NSHPd tekitavad erinevad hantaviirused: Hantaan (HTNV), Puumala (PUUV), Seoul (SEOV), Dobrava (DOBV), Saaremaa (SAAV) (10). Nimetatud viirustest kolm (HTNV, SEOV, PUUV) on tuntud NSHP tekitajatena juba üle 20 aasta, kusjuures HTNVd ja SEOVd on leitud Aasias (3, 4) ja PUUVi Euroopas (5, 10).

Inimeste nakatumine hantaviirustega toimub õhu kaudu viirusega nakatunud näriliste ekskrementidega, s.o uriiniga või sõljega saastunud õhu sissehingamisel (10). Igal hantaviirusel on oma looduslik peremees, kas üks peremehe liik või peremeeste grupp, mis koosneb lähedastest sugulasliikidest. Et viiruse levik on seotud erinevates paikkondades levivate närilistega, siis on ka igal

hantaviirusel oma geograafiline levikuala. Nii on Aasias leviva HTNV looduslikuks peremeheks hiireliik *A. agrarius* ning see viirus tekitab raske kliinilise kuluga haigusjuhte (letaalsus kuni 10%). Aasias leviv SEOV kutsub esile keskmise kliinilise raskusega haigusjuhte. SEOV looduslikuks peremeheks on rotid (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*).

Euroopas on põhiliselt levinud kolm hantaviirust: PUUV, DOBV ja SAAV (10).

Puumala viirus

PUUV on kõige sagedasemaks NSHP tekitajaks Euroopas. Haigusjuhte on registreeritud Belgias, Bosnias ja Hertsegoviinas, Baltimaades, Rootsis, Saksamaal, Norras, Venemaal, Slovakkias, Sloveenias, Austrias. PUUV kutsub esile kerge kliinilise kuluga haiguse (letaalsus kuni 0,2%). PUUVi poolt esilekutsutud haigust nimetatakse sageli ka epideemiliseks nefropaatiaks (*nephropathia epidemica*) (11).

PUUVi peremeheks on leethiir (*C. glareolus*), kes levib enamikus Euroopa maades. NSHPsse haigestumine sõltub hiirte arvukusest looduses – enamik haigestumisi registreeritakse hiirte paljunemise tippfaasis.

Puumala viirus on ka isoleeritud Eestis Rapla maakonnas püütud leethiirelt (*C. glareolus*) (12).

Dobrava viirus

Dobrava hantaviirus isoleeriti 1992. aastal Balkani maadest Sloveenias Dobrava linna piirkonnas püütud kaelushiirelt (*A. flavicollis*) (13). Hiljem isoleeriti Sloveenias veel teinegi hantaviirus teiselt hiireliigilt, nimelt juttself-giirelt (*A. agrarius*). Isoleeritud viiruste geneetiline analüüs näitas, et Dobrava, mis oli isoleeritud kaelushiirelt (*A. flavicollis*), on iseseisev genotüüp. Ta tekitab nagu Aasia hantaviirusedki raske kuluga NSHP, mille letaalsus ulatub 10–12%ni (14).

Teine Sloveenias juttself-giirtelt (*A. agrarius*) isoleeritud hantaviirus on geneetilise struktuuri poolest sarnane Saaremaal isoleeritud hantaviirustega. (15).

DOB hantaviirusnakkust inimesel on registreeritud Albaanias, Bosnias ja Hertsegoviinas, Saksamaal, Kreekas, Venemaal ja Slovakkias. Dobrava peremeheks on kaelushiir (*A. flavicollis*).

Saaremaa viirus

Esimene hantaviirus Eestis isoleeriti 1997. a Saaremaal püütud juttselfhiirelt (*A. agrarius*). Isoleeritud viirus identifitseeriti esialgse genotüüpeerimise alusel DOB-viirus-tüvena (16, 17, 18). Edasine viiruse geneetiline ja antigeenne uurimine aga andis aluse eraldada Saaremaal isoleeritud viirus iseseisvaks hantaviiruseks nimetusega Saaremaa hantaviirus (SAAV) (2, 12, 19)

Kliiniline pilt

NSHP mõiste hõlmab mitut erinevat kliinilist vormi, mida varem käsitleti iseseisvate haigustena (*nephropathia epidemica*, *haemorrhagic nephrosonephritis*, *Korean hemorrhagic fever* jt). Praegusel ajal tähistab NSHP ägedat hantaviirusinfektsiooni, kus juhtivateks sümptomiteks on palavik, neerukahjustus ja raske kliinilise kulu korral hemorraagilised nähud (19).

NSHP kliinilises kulus eristatakse järgmisi faase: palavik, hüpotensioon, oligouria, polüuuria ja tervenemine.

Kliinilise kulu erinevate faaside kestus ei ole täpselt piiritletud, mõni faas võib jääda märkamata. Inkubatsiooniperiood on 1–4 nädalat. Haiguse algus on äge, sageli ilma prodromaalnähtudeta. Haiguse peamised sümptomid on kõrge palavik, tugev peavalu, seljavalu ja külmavärinad. Palavikuperioodidel võivad tekkida hemorraagiad, mis avalduvad näopunetuse või silma sidekesta või limaskestade hüpereemiana. Samuti võib leida petehhiaalset löövet suulael ja kaenlaalustes nahavoltides. Umbes 4. haiguspäeval võib tekkida ootamatult tugev albuminuuria, mis on iseloomulik just raskete NSHP-vormide puhul. Palavikufaasile võib järgneda hüpotensiivne faas, millele on iseloomulik iiveldus ja oksendus. Oliguriafaasile järgneb polüuriafaas, kui algab neerufunktsiooni

taastumine (9). Mainitud kliiniline kulg on iseloomulik hantaviirusnakkustele, mida tekitavad HTN-, SEO- ja DOB-viirused.

Puumala viirusnakkust nimetatakse ka NSHP kergeks kliiniliseks vormiks või epideemiliseks nefropaatiaks. Inkubatsiooniperiood kestab tavaliselt 3 nädalat, see võib kõikuda 2–4 nädala vahel. PUUVi tekitatud haiguse kliiniline kulg ja sümptomid varieeruvad. Ka siin algab haigus ägedalt palaviku ja peavaluga, teisel päeval tekib iiveldus, oksendus ning kõhuvalu. Ägedal haigusperioodil võivad tekkida müopia, nägemishäired. Neerukahjustuse sümptomid tekivad 3.–4. päeval. Umbes pooltel haigetel tekivad oligouria ja anuuria. Umbes 10% haigetel registreeritakse hemorraagilisi nähte, nagu petehhiaallöövet, meleenat, hematuuriat, üksikjuhtudel võib tekkida kopsuturse. Paranemine algab tavaliselt 2. haigusnädalal, paralleelselt paranemisega areneb polüuuria.

Tuleb märkida, et neerufunktsiooni täielik taastumine kõikide hantaviirusnakkuste puhul võtab nädalaid.

Saaremaa viiruse poolt põhjustatud nakkuse kliiniline kulg ei ole veel teada.

Tüüpilised laboratoorsed muutused on proteiinuuria, hematuuria, seerumis kreatiniin, CRV ja transaminaaside kasv, leukotsütoos ja trombotsütopeenia.

NSHP patogenees

Põhilised patoloogilised protsessid neerudes on tingitud tsirkulatsioonihäiretest, düstroofilistest ja nekrootilistest protsessidest, mis omakorda põhjustavad alvolaar-destruktiivset vaskuliiti.

Immuunsus

Hantaviiruse immuunsus hakkab välja kujunema juba nakatumisest alates, seetõttu on haiguse alguses veres spetsiifilisi IgM ja IgG antikehi suurel hulgal. Enamikul PUUViga nakatunud patsientidel võib leida veres ka spetsiifilisi IgA immunoglobuliine (21, 22). Hantaviirusnakkus annab eluaegse immuunsuse.

Diagnostika

Laboratoorne diagnostika tugineb antikehade määramisele vereseerumis. Viiruse otsene isoleerimine haiguse ägedal perioodil on võimalik, kuid aeganõudev ja seetõttu rutiinseks diagnoosimiseks ei sobi. Letaalsete juhtude puhul on viiruse isoleerimine obligatoorne. Uurimismaterjalina kasutatakse neeru- ja kopsutükikesi.

NSHP laboratoorsel diagnoosimisel kasutatakse järgmisi meetodeid:

1) kaudne immunofluorestsentsmeetod – kasutatakse preparaadiklaase, mis on kaetud viirusinfitseeritud Vero E-6 rakkudega;

2) hemaglutinatsiooni pidurdusreaktsioon;

3) komplemendi sidumisreaktsioon;

4) immunoblott-meetod;

5) immunoferment-meetod (ELISA), mida kasutatakse IgM ja IgG spetsiifiliste antikehade määramiseks. ELISA-meetodit kasutatakse kõige sagedamini rutiindiagnoosimises.

Seroloogiliste uuringute tegemisel tuleb arvestada hantaviiruste tüüpe, mis on levinud mingil geograafilisel territooriumil. Spetsiifiliste antikehade avastamine akuutsel perioodil võetud seerumis kinnitab ainult NSHP haiguse diagnoosi. Selleks et kindlaks teha haigust põhjustanud viiruse tüüp, on vajalik haigelt võtta ja uurida neutralisatsioonireaktsiooniga kaht seerumit: esimene võetakse haiguse ägedal perioodil, teine rekonvalesentsperioodil vähemalt kuu aega pärast haigestumist. Uuringuks kasutatakse ainult neutralisatsioonireaktsiooni, kus kasutatakse elavat viirust (22).

Ravi

Ravi on sümptomaatiline. Kergedel juhtudel kaovad haigusnähud kiiresti, praktiliselt ilma ravita. Rasketel juhtudel tuleb jälgida haige diureesi, jääkainete, elektrolüütide tasakaalu. Mõned haiged vajavad hemodialüüsi.

Eestis uuritud hantaviirusnakkused

Eestis alustati 1984. a hantaviiruste leviku uurimist närilistel. Mitmete väikenäriliste liikide isendite

kopsudes leiti hantaviirusantigeen, mis tõestab, et ka Eestis kannavad väikenärilised hantaviiruseid (23). Nagu varem märgitud, on Eestis isoleeritud ja genotüpeeritud kaks hantaviirust, s.o Saaremaa (SAAV) ja Puumala (PUUV). Alates 1994. a hakati Eestis diagnoosima ka hantaviirusnakkusjuhte. Alates 2000. a diagnoositi hantaviirusnakkusi juba serotüübi tasandil. Nii leiti 1 SAAVi ja 4 PUUVi tekitatud nakkusjuhtu (24). Samuti leiti hantaviirusvastaseid antikehi 9,1% tervetel inimestel, mis näitab ka hantaviirusnakkuste laiemat levikut Eestis (12).

2001. a jätkati hantaviiruste osatähtsuse uurimist inimeste nakkuspatoloogias. Hantaviiruste osatähtsust uuriti kahest aspektist:

1. NSHP haigusjuhtude väljaselgitamine kliiniliselt NSHP-kahtlusega haigetel, kes olid hospitaliseeritud erinevatesse haiglatesse Tallinnas, Tartus, Ida-Virumaal, Rakveres.

2. NSHP haigusjuhtude väljaselgitamine erinevate neerupatoloogiaga haigetel, kes olid hospitaliseeritud Tallinna Pelgulinna haigla nefroloogia osakonda 2001. a suvel-sügisel.

Diagnoosi kinnitamiseks uuriti haigete vereproove, mis olid võetud haiguse ägedal perioodil ja osal ka rekonvalesentsperioodil.

Vereproovides määrati IgM ja IgG antikehad PUU ja SAA hantaviiruste vastu. Selleks kasutati kaudset immunofluorestsents- ja ELISA-meetodit.

Kokku oli 2001. a jooksul uuritud 54 NSHP-kahtlusega haiget. Neist 11 haigel (20,3%) kinnitati NSHP-diagnoos, sest neil kõikidel leiti IgM ja IgG antikehi PUUVi vastu. Seega kinnitati 11 haigel (20,3%) NSHP-diagnoos.

Uuritud 200 neerupatoloogiaga haigest leiti ainult IgG antikehi 13 haigel, neist PUUV vastu 11 haigel ja 2 haigel SAAVi vastu. Ühel haigel oli üheaegselt IgM ja IgG antikehad PUUVi vastu. Järelikult oli 13 haiget varem nakatunud hantaviirusega ning ainult ühel haigel oli akuutne hantaviirusnakkus. Seega diagnoositi 2001. a kokku 12 NSHP haigusjuhtu.

Kokkuvõte

Kokkuvõtteks tuleb märkida, et kuigi hantaviiruseid on uuritud ainult paarkümmend aastat, on nad muutunud tänapäeval globaalseks probleemiks, sest nad levivad kõikjal paljude närilisliikide vahendusel ning põhjustavad raskeid haigusjuhte. Ka Eestis on tähtis neid nakkusi uurida, tõenäoliselt on haigus meil praegu aladiagnoositud.

Kirjandus

1. Peters CJ. Viral hemorrhagic fevers. Viral pathogenesis. Philadelphia; 1997. p. 779–99.
2. Plyusnin A, Morzunov SP. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:47–75.
3. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978;137:298–308.
4. Lee HH, French G, Lee PW, Baek L, Tsuchiya K, Foulke R. Observation on natural and laboratory infection of rodents with the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1981;30:477–82.
5. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, von Bonsdorff C-H, Vuorimies J, Manni T, Penttinen K, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in Bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis* 1980;141:131–4.
6. Brummer-Korvenkontio M, Henttonen H, Vaheri A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: ecology and virology of nephropathia epidemica. *Scand J Infect Dis* 1982;36:88–91.
7. Niklasson B, Le Duc J. Isolation of the nephropathia epidemica agent in Sweden (letter). *Lancet* 1984;1:1012–3.
8. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of the hantavirus with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993;262:914–7.
9. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Inf. Dis.* 1997;3:95–104.
10. Plyusnin A, Krüger DH, Lundkvist Å. Hantavirus infections in Europe. *Advan Virus Res* 2001;105–136.

11. Vapalahti O. Genetic and antigenic properties of Puumala and Tula viruses. Academic Dissertation. Helsinki; 1996. p. 17–25.
12. Golovljova I, Brus Sjölander K, Lindegren G, Vene S, Vasilenko V, Plyusnin A, Lundkvist Å. Hantaviruses in Estonia. *J Med Virol* (in press).
13. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW. Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol* 1992;38:132–7.
14. Avsic-Zupanc T, Petrovec M, Furlan P, Kaps R, Elgh F, Lundkvist Å. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Dolenjska region of Slovenia – a 10-year survey. *Clin Infect Dis* 1999;28:860–5.
15. Avsic-Zupanc T, Nemirov K, Petrovec M, Trilar T, Poljak M, Vaheri A, Plyusnin A. Genetic analysis of wild-type Dobrava hantavirus in Slovenia: co-existence of two distinct lineages within the same natural foci. *J Gen Virol* 2000;81:174–55.
16. Plyusnin A, Vapalahti O, Vasilenko V, Henttonen H, Vaheri A. Dobrava hantavirus in Estonia: does the virus exist throughout Europe? *Lancet* 1997;349:1369–70.
17. Nemirov K, Vapalahti O, Lundkvist Å, Golovljova I, Plyusnin A, Niemimaa J, et al. Isolation and characterization of Dobrava hantavirus carried by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. *J Gen Virol* 1999;80:371–9.
18. Vasilenko V, Golovljova I, Lundkvist Å, Vapalahti O, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Studies on the distribution of hantaviruses in Estonia, 1990-1997. In: Abstract book of 4th International Conference on HFRS and hantaviruses. Atlanta, Georgia, USA; 1998. p. 57.
19. Brus Sjölander K, Golovljova I, Vasilenko V, Plyusnin A, Lundkvist Å. Serological divergence of Dobrava and Saaremaa hantaviruses: evidence for two distinct serotypes. *Epid Infect* 2002 (in press).
20. World Health Organization. Haemorrhagic fever with renal syndrome: memorandum from a WHO meeting 1983;61:269–75.
21. Vapalahti O, Lundkvist Å, Vaheri A. Human immune response, host genetics and severity of disease. *Curr Topics Microbiol Immunol Hantaviruses* 2001; 256:153–96.
22. Lundkvist Å, Hukic J, Gilljam M, Nichol S, Niklasson B. Puumala and Dobrava viruses cause hemorrhagic fever with renal syndrome in Bosnia-Herzegovina: Evidence of highly cross-neutralizing antibody responses in early patient sera. *J Med Virol* 1997;53:51–9.
23. Vasilenko V, Gavrilovskaya I, Apekina N, Rezapkin G, Tkachenko E, Chernyshova M, et al. Detection of foci of hemorrhagic fever with renal syndrome in Estonian SSR. *Vopr Virusol* 1987;32:464–7 (in russian).
24. Golovljova I, Vasilenko V, Prükk T, Brus Sjölander K, Plyusnin A, Lundkvist Å. Puumala and Dobrava hantaviruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Estonia. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 2000;19:968–9.

Summary

Hantavirus infections in Estonia

The review describes the discovery of hantaviruses, their distribution, ecology, disease potential and occurrence in Estonia. In 1997, DOB-like hantavirus was isolated from the striped field mouse *Apodemus agrarius* trapped on Saaremaa Island, Estonia. Based on the genetic analysis and serological data the isolated virus was considered a distinct species and was named Saaremaa hantavirus (SAAV). Later, PUUV was recovered from *Cl. glareolus*. During 2001, serum

samples from 54 patients, suspected of HFRS, and from 200 patients with different renal diseases were studied. The serological diagnosis of HFRS was confirmed in 11 patients (20.3 %) from 54. In 13 samples from 200 patients with renal diseases IgG antibodies to both hantaviruses were detected. IgM and IgG to PUUV were revealed only in one case.

Virologia@hotmail.ee