

Viirusnakkuste laboratoorse diagnoosimise üldised põhimõtted

Kiira Subi – Tervise Arengu Instituut

diagnoosimismeetodid, diagnoosimise eesmärgid, diagnoosimise organiseerimine

Tehnoloogia kiire areng ja uute viiruste avastamine on tinginud üha uute laboratoorse diagnoosimise käsiraamatute või kordustrukkide väljaandmise. Samal ajal pole aga viirusnakkuste laboratoorse diagnoosimise põhimõtted oluliselt muutunud, seetõttu kiputakse neid vähe käsitlema või hoopiski unustama (1). Tuleb arvestada, et tehnoloogial põhinevad diagnoosimismeetodid ei anna otseselt diagnoosi, vaid viirusnakkusele viitavaid näitajaid, mille tõlgendamise tulemusena alles sünnib diagnoos. Artikkel ongi mõeldud viirusnakkuste laboratoorse diagnoosimise põhimõtete tutvustamiseks või meenutamiseks.

Viiruseid on kõikjal ja iga inimene on nendega suuremal või vähemal määral kokku puutunud. Enamiku inimese nakkuspatoloogiast moodustavadki viirusnakkused. Näiteks Eestis moodustasid 2000. a registreeritud üle 300 000 nakkushaigusjuhust viirusnakkused 94%, neist omakorda ainuüksi respiratoorsed viirusnakkused 91% (2). Tänapäeval defineeritakse viirust kui haigustekitajat, mis ei kasva kunstlikel söötmetel ja on antibiootikumresistentne (3). Kui diagnoos on üldse eelduseks õige ravi määramisel, siis viirusnakkuse diagnoos tähendab veel valede ravimite – antibiootikumide kõrvalajtmist raviskeemist. Samal ajal on aga viirusvastaste ravimite väljatöötamine komplitseeritud, sest rakku sattunud viirus laguneb, tükeldub ja hakkab seal paljunema etapiliselt detailidena raku sünteesiaparatuuri arvel (4). Ravimi toimemehhanismiks saab olla ainult viiruse replikatsiooniprotsessi peatamine ühes või teises paljunemisetapis ilma rakku kahjustamata. See eeldab viiruse-raku interaktsiooni detailset tundmist. Kuivõrd pole olemas ühtset replikatsioonimustrit ning vajalikud komponendid ja paljunemisstrateegia varieeruvad erinevatel viirustel, siis sedavõrd on ka ravimid viirusspetsiifilised või isegi kitsama spetsiifilisusega. Näiteks amandatiin toimib küll A-, kuid mitte B-gripiviirustüübile (5). Järelikult, **mida rohkem ravivõimalused avarduvad, seda suurem on ka nõudlus viirushaiguse täpse diagnoosi järele.**

Viirushaiguste kliinilised avaldused pole spetsiifilised, seepärast on diagnoosimiseks vaja teha laboratoorseid uuringuid. Näiteks grippi tuleks kliiniliselt eristada 24 haigusest, mille tõttu gripi diagnoosimist ilma laboratoorsete ja epidemioloogiliste andmeteta peetakse ebausaldavaks ning see näitab lihtsalt gripidiagnoosiga kiiret ja kergekäelist ümberkäimist (6).

Laboratoorne diagnoosimine põhineb viirusnakkusega kaasnevate näitajate kindlakstegemisel organismis. Otsitakse kas viirusepoolseid ehk viroloogilisi või organismipoolseid seroloogilisi objekte. Viroloogilisteks objektideks on viirusvalgud (antigeenid) ja nukleiinhapped, seroloogilisteks aga viirusvalkude vastu tekkinud antikehad ja seda põhiliselt vereseerumis. Viroloogilisi objekte otsitakse kas otseselt uurimismaterjalis või kultiveeritakse uurimismaterjal sobivas keskkonnas (kanaembrüo, koekultuur, katseloom) viiruse isoleerimiseks ja selle identifitseerimiseks. Kõiki mainitud uurimisobjekte identifitseeritakse ühelainsal lihtsal põhimõttel: nimelt kahest komplementaarsest osast koosneva kompleksi moodustamisega, kusjuures üks osa lisatakse teadlikult reaktsiooni, teine loodetakse leida uurimismaterjalist. Universaalseks kompleksiks on antigeen-antikeha reaktsiooni tulemusena tekkinud immuunkompleks. Seetõttu kasutatakse ka viroloogilistes ning seroloogilistes reaktsioonides ühte ja sama kompleksi, kuid erineva tundmatuga – viroloogilistes reaktsioonides otsitakse tuntud antikehadega antigeeni, seroloogilistes reaktsioonides, vastupidi, tuntud antigeeniga antikehi. Tuleb märkida, et diagnoosimismeetodite erinevus ja areng on seotud just reaktsioonis tekkinud immuunkompleksi identifitseerimise tasandiga. Üldiselt võib selleks kasutatavad meetodid jagada kolme rühma.

1. Immuunkompleksi tekkega blokeeritakse viiruse mingi spetsiifiline funktsioon, näiteks hemaglutineeriv, hemolüütiline funktsioon või nakkuslikkus. Viimasel näitajal põhinevat reaktsiooni nimetatakse neutralisatsioonireaktsiooniks, kuigi põhimõtteliselt kõik selle rühma reaktsioonid võiksid kuuluda neutralisatsiooni-reaktsioonide hulka.
2. Immuunkompleksi teket näitab mingi universaalne, viirusega mitteseotud nähtus, nagu komplemendi sidumine, lateksaglutinatsioon jt.
3. Immunomeetriliste meetodite korral näidatakse antigeen-antikeha reaktsiooni toimumist märgistatud reagentide abil. Märgistuseks kasutatakse nn reporter-molekulidena kas fluorestseeruvaid värve, radioisotoope või ensüüme. Vastavalt märgistusele nimetatakse meetodit kas immunofluorestsentsreaktsiooniks (IF), radioimmunoloogiliseks (RIA) või immuunensüümmeetodiks (EIA, ELISA). Kui märgistatud reagentidele leidub komplementaarne pool uurimismaterjalis, siis märgistus fikseeritakse reaktsioonis ning selle aktiivsus tehakse kindlaks kas visuaalselt või sobiva instrumentariumi abil (7, 8).

Kui 1980. aastateni põhines laboratoorne diagnoosimine viirusvalkudel ja sellega ka immuunkompleksil, siis järgneval aastakümnel kerkisid esile teisel viirus-

komponendil – nukleiinhapetel – põhinevad nn hübriidsatsioonimeetodid, millega saavutatakse informatsiooni täiesti uus dimensioon. Nukleiinhape kui kompleks koosneb kahest komplementaarsest spetsiifiliselt paarunud nukleotiidalusest. Reagentina kasutatakse reporter-molekulidega märgistatud lühikest DNA või RNA lõiku, mis on komplementaarne viraalgenoomi teatud spetsiifilise regiooni suhtes. Tekkinud kompleksi identifitseeritakse nii nagu immunomeetriliste meetodite puhul (9). Viiruse genoomil põhinevad meetodid on tehniliselt tunduvalt nõudlikumad ja kallimad, mistõttu nende kasutamine oli esialgu piiratud. Rohelise tee avas siin 1980. aastate keskel avastatud polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), kus väljapeilitud minimaalne kogus viiruse nukleiinhapet võimendatakse termostabiilse polümeraasi abil soovitud hulganí. Sellega saavutatakse ka PCRi erakordselt suur tundlikkus (9). PCRi hakati laialt kasutama laboratoorses diagnoosimises, sest leiti, et erinevate viiruste genoom sisaldab unikaalseid sekventse ning paljude viiruste sekventsíde kohta oli informatsioon olemas.

Kas viirusnakkuse olemasolul annavad laboratoorsed meetodid alati positiivse tulemuse ja kuivõrd erinevate meetodite tulemused ühtivad omavahel? Tuleb märkida, et erinevad meetodid ei tarvitse anda ühesuguseid tulemusi ja sellega ei eita ka ühe või teise meetodiga saadud negatiivne leid viirusnakkust. Selleks on oma põhjused.

Nagu märgitud, laboratoorne diagnoosimine on orienteeritud mitte viirusele kui tervikule, vaid viiruskomponentidele – viirusvalkudele kui antigeenidele ja nukleiinhapetele. Viirus sisaldab mitu antigeeni ja nende vastu tekivad mitmesse globuliiniklassi kuuluvad antikehad. Seega, erinevad meetodid võivad määrata erinevaid objekte (antigeene) ja põhineda erinevatel immuunkompleksidel. Et erinevate viiruskomponentide ja antikehade arengutsüklid ajaliselt erinevad või varieeruvad, siis uurimismaterjalis ei tarvitse leiduda ühel ajal kõiki otsitavaid objekte ning üks või teine meetod võib anda negatiivse vastuse (10). Pealegi, uurimismaterjal võib ollagi tühi, sest nii nagu kliiniline nii ka laboratoorne diagnoositavus sõltub viiruse aktiivsusest ja hulgast organismis. Viirusnakkuse inaparentsus võib avalduda ka laboratoorsel tasandil. Haiguse raskenemisel ei mitmekesistu mitte ainult kliiniline, vaid ka laboratoorne leid. Gripipeedemiatega saadud tulemuste kokkulangevus positiivse leiu osas on tunduvalt sagedasem kui epideemiavahelisel perioodil, kui mitmest diagnoosimismeetodist ainult üks võib anda positiivse tulemuse (11).

Ühe või teise meetodi kasutegur ning tulemuste interpretatsioon varieeruvad erinevate viirusnakkuste puhul, kuid nad võivad muutuda ka ühe ja sama viirusnakkuse piires. Tekitaja muutlikkuse tõttu võib muutuda reageerivus diagnoosimisel kasutatavate reagentidega või paljunemine teatud keskkonnas (10, 12). Näiteks gripiviiruse isoleerimine võib olla ühe epideemia ajal kiirmeetodiks (vastus saadakse 48 t jooksul), teise epideemia ajal retrospektiivseks meetodiks (vastus saadakse paari nädala jooksul), kolmanda epideemia ajal puudub diagnostiline väärtus, sest viirust ei õnnestugi tavalisel viisil isoleerida.

Meetodite valik ja uurimispoliitika sõltub diagnoosimise eesmärgist. Põhilisi eesmärke on kolm: kas määratakse immuunsust, nakatumist või haiguse tekitajat. Immuunsus tehakse kindlaks muidugi antikehade vahendusel. Kuid antikehad ise ei näita veel immuunseisundit, sest osa viirusnakkuste (respiratoorsed jt) puhul võivad inimesed korduvalt haigestuda ka antikehade olemasolul veres. Antikehade leid näitab eelkõige olemas olnud nakatumist ja sellest järeldatakse immuunsuse olemasolu, näiteks punetiste ning leetrite korral. Antikehade leid aga ei näita uurimishetkel nakkuse olemasolu ega viiruskandlust. Selleks tuleb leida tekitaja organismis (10). Antikehade leid kui olemas olnud nakatumise fakt ise ei võimalda ka prognoosida nakkuse arengut ega tähendust nakatunule.

Kui nakatumise ja immuunseisundi kindlakstegemisel on olulised nii meetodi tundlikkus kui ka positiivse leiu püsivus pärast nakatumist, siis **haiguse diagnoosimisel** võivad need omadused olla hoopiski negatiivse tähendusega, sest siin **ei ole oluline mitte ainult positiivne leid, vaid selle leiu seos diagnoositava haigusega.** Tänapäeval peetaksegi üheks komplitseeritud probleemiks leitud nakkustunnuste seostamist olemasoleva haigusega ja seda just nende viirusnakkuste puhul, kus letaalsete raskete haigusvormide kõrval on laialdaselt ka subkliinilisi nakkusi (13). Liiga tundlikel meetoditel võib siin puududa diagnostiline väärtus. On arvamusi (14), et ka PCR väärtus viirushaiguste diagnoosimisel suureneks tunduvalt, kui suudetakse seda modifitseerida kvantitatiivseks meetodiks. **Mida kauem püsib positiivne leid pärast nakatumist, seda raskem on fikseerida nakatumise aega ja seda seostada diagnoositava haigusega.** Seetõttu ka aasta või kauemgi püsivad IgG antikehad ei oma diagnostilist väärtust. Suuri lootusi pandi IgM antikehadele kui primaarse viirusnakkuse näitajatele. Kuid on leitud, et IgM antikehad võivad tekkida latentsete nakkuste ägenemisel, korduval nakatumisel ning säilida isegi kuid pärast nakatumist (1). Meetodite tundlikkuse kasv on seda aega veelgi pikendanud (7). IgM anti-

kehade leid võib küll toetada diagnoosi, näiteks haiguste puhul, millega inimene tavaliselt kokku ei puutu, ehk ainult korra elus, või millele viitab mingi spetsiifiline nakatumismehhanism. Et IgM antikehad ei läbi platsentat, on nad eriti kasulikud kongenitaalsete nakkuste diagnoosimisel (7). Respiratoorsete viirushaiguste puhul ei oma IgM antikehad diagnostilist väärtust.

Põhimõtteliselt kõige väärtuslikumaks leiuks on antikehade tiitri tõus paarisserumites, sest erinevalt teistest nn haigusega paralleelselt leiduvatest näitajatest peegeldab see otseselt organismi reaktsiooni tekitajale. Oluliseks puuduseks on siin tulemuse retrospektiivsus, sest vastus saadakse alles pärast II seerumi kogumist ning klassikaliseks ajavaheks mõlema seerumi vahel peetakse 14 päeva. Kuid ka siin on tehtud mööndusi: osa nakkuste puhul (griip, punetised jt) on võimalik saada antikehade tiitri tõus ka seerumite paaripäevase ajavahemiku korral (1). Küll aga saab kasutada paarisserumite põhimõtet kollektiivides (koolides, asutustes jm) vallandunud puhangute kiirdiagnoosimiseks. Ühekordselt ühel ajal kogutud seerumitest moodustatakse kaks rühma, neist esimesse koondatakse äsja haigestunutelt kogutud seerumid (nn kollektiivne I seerum), teise rühma üle 5 päeva haigestunute seerumid (kollektiivne II seerum). Puhangu tekitaja suhtes on antikehade keskmine tiiter II rühmas tunduvalt kõrgem kui I rühmas. Esmakordselt kasutati seda meetodit edukalt Eestis Hongkongi gripiepideemia diagnoosimisel 1969. a (15).

Seega viirusnakkuste laboratoorse diagnoosimise *conditio sine qua non* on see, et pole olemas ega saa olla üht perfektset diagnoosimeetodit, pole olemas kuldset standardset meetodit, millega teisi meetodeid võrrelda (10, 14). Pole võimalik valida meetodeid ainuüksi lihtsuse, odavuse ega uudsuse järgi. Uus meetod pole parem, vaid on teistsugune, selle avastamisega laiendatakse diagnoosimeetodite arsenalit ja sellega uurimisvõimalusi. Kuid missugust meetodit või meetodeid valitakse, see sõltub juba diagnoositavast viirusnakkusest, eesmärgist ja tingimustest. Nii näiteks kasutatakse gripiviiruse alatüüpide identifitseerimisel ja diferentseerimisel ka tänapäeval laialdaselt üle poole sajandi vanust hemaglutinatsioonireaktsiooni, sest see meetod põhineb otseselt viiruse virulentsuse ning muutlikkusega seotud antigeenil – hemaglutiniinil (16, 17). Et ükski meetod pole absoluutne, siis ka negatiivne leid ei eita diagnoosi. Et igal meetodil on oma haare, siis mitme meetodi üheaegne kasutamine suurendab laboratoorse diagnoosimise resultatiivsust.

Kuidas organiseerida viirusnakkuse laboratoorset diagnoosimist? Siin tuleb lähtuda järgmisest põhitõest: **viirusnakkuste laboratoorne diagnoosimine sõltub**

täielikult viroloogilisest mõtlemisest, sest leitakse ainult seda, mida otsitakse. Ehk õigemini, mida osatakse otsida ja kuidas otsitakse (18). Seetõttu ei saa ka viroloogiline diagnostiline labor funktsioneerida puhtpraktilise tehnilise laborina mehhaaniliselt ega passiivselt täita ravivõrgust tulnud tellimusi ning sellega sõltuda raviarsti viroloogilisest teadlikkusest. Veelgi enam, sellises puhtpraktilises laboris endas võib viroloog või viroloogiline mõtlemine hoopiski puududa, kuivõrd tellitud uuringud tehakse kommertstestsüsteemidega tootja täpse juhendi järgi. Kuid nii nagu kirurg osaleb kirurgiliste kaebustega haige ravis sõltumata sellest, kuhu haige on hospitaliseeritud, nii ka viirusnakkuste puhul peab toimuma koostöö viroloogi ja raviarsti vahel (1, 10, 19). Viroloogi ülesandeks jääb viiruste valik, mida tekitajana arvestada või kõrvale jätta, meetodite valik, nõuded vastavale uurimismaterjalile, uurimistulemuste tõlgendamine ja hindamine. Viroloog peab arvestama tüsilike haigusjuhtudega, näiteks seganakkustega, mis võivad raskendada haiguskulgu ja komplitseerida ravi. Viirusnakkuse diagnoos kui viroloogilise mõtlemise funktsioon avaldub ilmekalt seganakkuse diagnoosimisel – kui otsitakse ühte tekitajat, leitakse ainult üks; otsitakse kahte, võib leida kaks tekitajat jne. Kui raviarstid seganakkuse diagnoosi ei armasta, siis viroloogide seas levib arvamus, et geneetilised rekombinatsioonid erinevate viiruste vahel on olnud põhiliseks jõuks viiruste mitmekesisuse kujundamisel ja uute viiruste tekkes (20). Seega, seganakkusi ja segapopulatsioone peaks esinema tunduvalt sagedamini, kui neid diagnoositakse. Viimastel aastatel pööratakse tähelepanu ka viirusnakkuste varjatud letaalsusele, kus näiteks südame-veresoonkonna haiguste puhul jääb viirusnakkus surmapõhjuseks diagnoosimata (16).

Viirushaiguste individuaaldiagnoosimisel otsitavate tekitajate valik sõltub suuresti perioodi epidemioloogilisest situatsioonist (14). Viirused peegeldavad ehk kõige paremini liikuvat ja muutuvat materiat biosfääris. Viiruste bioloogiline aktiivsus võib ettenägematult muutuda: muutub virulentsus, levik, diagnoositavus, osalus haigestumises jne. Näiteks respiratoorsete viirushaiguste etioloogilises struktuuris võib domineerida ühel sesoonil üks, teisel aga teine viirus (21). Viirus võib ühel sesoonil levida põhiliselt subkliiniliselt, teisel sesoonil olla tappev. Nii on meil pidevalt ringlev gripiviirus põhjustanud dramaatilisi pandeemiaid, näiteks 1918. a, kui hukkus kuni 70 miljonit inimest ning seejuures eelkõige mitte riskigrupi kuuluvad, vaid noored, terved vanuserühmas 20–40 a (22). Miks, ei teata. Ootamatult emergeeruvad uued viirused, näiteks aasta tagasi metapneumoviirus Hollandis (23) ja praegusel perioodil SARSi-viirus Aasias (24). Et epidemioloogilise hinnangu

eesmärgiks on anda viiruste leviku ja aktiivsuse iseloomustus teatud perioodil ning toimub ka jaht uutele viirustele (14), siis on siin keskseks tööks uurimismaterjalidest viiruste isoleerimine ja nende molekulaarbioloogiline uurimine (molekulaarepidemioloogia). Konkreetsele haigele võib uurimistulemus olla väheväärtuslik retrospektiivsuse tõttu, kuid samas suure väärtusega epidemioloogilise situatsiooni hindamisel.

Seega pole võimalik ühel sesoonil saadud andmeid viiruste ja viirusnakkuste leviku kohta üle kanda teisele sesoonile ning seetõttu ei saa sellel tasandil tehtavaid uurimistöid pidada lõpetatuks. Samuti peaks olema mõistetav, miks viirusnakkuste laboratoorne diagnoosimine on nii tihedalt seotud virooloogilise uurimistööga. Seetõttu on ka arenenud riikides organiseeritud polüfunktsionaalsed uurimislaborid kas teadus-instituutides või ülikoolides. Sellistes laborites toimub viirusnakkuste laboratoorne diagnoosimine raviasutustele, pidev viirusnakkuste levimuse hindamine, rakendus-uuringute ja teadustöö tegemine. Ülikoolides on laborid ka õppebaasiks. Lisaks töötavad laborid nn ilmajaamadena, andes pidevat infot viiruste ja viirusnakkuste kohta riigis ning osaledes ülemaailmsetes viirusnakkuste järelevalvesüsteemides. Näiteks 1948. a loodi WHO juurde gripi järelevalveteenistus, mis hõlmab 100 uurimislaborit 83 riigist (25). Soomes funktsioneerib gripikeskusena Helsingi Rahvatervise Instituut, mis toetudes enda ja viie ülikooli (Helsingi, Kuopio, Oulu, Tampere, Turu) viroloogiaosakonna andmetele, annab pidevat infot gripi ja gripiviiruse leviku kohta riigis. Lisaks teavitab Turu Ülikool nii oma vabariigi kui ka teiste riikide tervishoiusüsteemi (sh Eesti TAI viroloogia osakonda) igal nädalal üle 30 viirusnakkuse uurimisel saadud tulemustest. Sellise ühtse diagnoosimis-uurimissüsteemiga saavutatakse

- viroloogia optimaalne terviklik areng, sest üks tasand toetab otseselt teist tasandit. Näiteks diagnoosimistulemustest lähtub uurimistöö, uurimistöö tulemuste alusel modifitseeritakse diagnoosimist;
- vajalik järjepidev informeeritus nii riigis kui rahvusvahelisel tasandil;
- maksimaalne ökonoomsus, sest kõik viroloogiaga seonduv toimub ühel ja samal baasil, millega on optimaalselt ära kasutatud kõrgtehnoloogia, kvalifitseeritud personal ja uurimismaterjal. Muuseas, ka uurimismaterjali muul viisil saamine võib olla tänapäeval komplitseeritud.

Kas ka Eestis eksisteerib selline ühtne viirusnakkuste diagnoosimis- ja uurimissüsteem?

Selline süsteem hakkas Eestis kujunema 1950. aastatel, kui alustati ühel ajal nii viirusnakkuste laboratoorset diagnoosimist kui ka virooloogilist uurimistööd. Tallinna Epidemioloogia, Mikrobioloogia ja Hügieeni Teadusliku Uurimise Instituudi juures organiseeriti viroloogia osakond, mis alustas poliomüeliidi diagnoosimise ja uurimisega ning seda seoses seninägematu epideemia puhkemisega Eestis. Edasi laienes diagnoosimis-uurimistöö teistele enteroviirustele (26). 1950. aastate lõpul loodi osakonda respiratoorsete viirusnakkuste labor, mis alates 1970. aastatest funktsioneeris ka üleliidulise gripikeskuse tugibaasina Eestis, olles sellega kaasatud gripi ülemaailmsesse järelevalvesüsteemi. Labori 20aastase eksisteerimise jooksul isoleeriti haigetelt üle 340 gripiviirustüve, kusjuures just Eestis õnnestus esmakordselt isoleerida gripiepidemiade ajal ka A-gripi- ja paragripiviiruse segapopulatsioone (27). Segapopulatsioonide laialdane leid looduslikes tingimustes toetab eespool toodud virologide seisukohta neist kui viiruste muutlikkust ja mitmekesisust põhjustavatest teguritest (20). Sellest leiust lähtudes orienteerus ka labor seganakkuste ja segapopulatsioonide uurimisele (28, 29). Edasi laiendati diagnoosimis-uurimistööd viiruszoonoosidele (puukentsefaliit, hantaviirused), hepatiidi-, rota-, CMV- jt viirustele. Nii et 1980. aastate lõpuks oli Eestis välja kujunenud arenenud riikidele omane viirusnakkuste diagnoosimis- ja uurimissüsteem, uuritavate viiruste spektri poolest läheneti Turu Ülikoolile, toimus uurimistulemuste edastamine rahvusvahelisel tasandil ja vabariigis, pingutusi tuli teha veel uurimistehnoloogia kaasajastamisega. Paraku aga 1990. aastatel see ajapikku väljatöötatud diagnoosimis-uurimissüsteem lammutati kapitaalselt. Nii loodi Tallinnas täiesti eraldi uus puhtpraktiline virooloogiline diagnostiline labor ravivõrgust tulevate tellimuste täitmiseks. Samal ajal ei tundud huvi aga juba väljakujunenud uurimislabori vastu, see jäeti saatuse hooleks ja sellega koos ka kvalifitseeritud personal ning tehniline baas. Õnnestus säilitada viiruszoonooside uurimine, sest see suudeti lülitada uurimisprojektina Eesti Teadusfondi ja Teaduskompetentsi Nõukogu finantseerimisse. Nendel tingimustel säilis ka viirushepatiitide uurimine. Teised uurimissuunad, k.a respiratoorsed viirused ja viirusnakkused ning nende järelevalvesüsteem, lakkasid funktsioneerimast. Ja kas ongi võimalik virooloogiat kui terviklikku järjepidevalt arenevat uurimisvaldkonda rahastada jupiti ja tükati üksikute viiruste ning uurimisprojektide kaupa? Viroloogia saatus Eestis on elavaks näiteks sellest, et ühe tegevusvaldkonna terviklik ja tasakaalukas areng sõltub eelkõige

ikkagi riigi, s. o juhtimise ja valitsemise tasandil olevast teadlikkusest ning muidugi ka tahtmisest seda tegevusvaldkonda organiseerida ja arendada.

Kirjandus

1. Lennette DA. General principles for laboratory diagnosis of viral, rickettsial and chlamydial infections. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 7th ed. Washington: American Public Health Association; 1995. p.3–25.
2. Eestis 2000. a. registreeritud nakkushaigused. Eesti Arst 2001;80(5):279–80.
3. Subi K. Viirused – sada aastat avastamisest. Eesti Arst 2000;79(7):428–34.
4. Roizman B. Multiplication of viruses. An overview. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. Vol.1. 3rd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996.p.101–11.
5. Cox NJ, Subbaro K. Influenza. Lancet 1999;354:1277–82.
6. Süss J. Influenza. Jena: Veb. Gustav Fisher Verlag; 1987.
7. Herrmann KL, Erdman DD. Diagnosis by serologic assays. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 7th ed. Washington: American Public Health Association; 1995.p.121–38.
8. McIntosh K. Diagnostic virology. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. Vol.1. 3rd ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1996. p.401–30.
9. Forghani B, Erdman DD. Amplification and detection of viral nucleic acids. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, eds. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 7th ed. Washington: American Health Association; 1995.p.95–120.
10. Irving WL. The role of the virology laboratory in the management of hepatitis C virus infection . J Clin Virol 2002; 25:3–13.
11. Subi K, Kasesalu G, Tehvre M, Lember A. Laboratory diagnosis of sporadic cases of acute respiratory virus diseases. Rev Roum Virol 1991;42(1–2):67–9.
12. Subi K. Respiratoorse viirusnakkuste laboratoorne diagnoosimine. Nõukogude Eesti Tervishoid 1981;(4):265–8.
13. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. J Clin Virol 2002;25:1–12.
14. Madeley CR, Peiris JSM. Methods in virus diagnosis: immunofluorescence revisited. J Clin Virol 2002;25:97–106.

15. Subi K, Hurm A, Tapupere V, Jakobson A, Jõks S. Epidemioloogilisi ja laboratoorseid andmeid 1969. a gripipuhangust Eesti NSVs. Nõukogude Eesti Tervishoid 1969;(6):417–20.
16. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. JAC 1999;44:3–9.
17. Hardy J, Yan Li, Coulthart MB, Goyette N, Boivin G. Molecular evolution of influenza A/H3N2 viruses in the province of Quebec (Canada) during the 1997–2000 period. Virus Research 2001;77:89–96.
18. Forghani B, Hagens S. Diagnosis of viral infections by antigen detection. In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET ed. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 7th ed Washington: American Public Health Association; 1995.p.79–96.
19. Landry ML. Multiple viral infections in the immunocompromised host: recognition and interpretation. Clin Diagn Virol 1994; 2:313–21.
20. Strauss EG, Strauss JH, Levine AJ. Virus evolution. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 3rd ed. New-York, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p153–71.
21. Subi K. The laboratory surveillance of the acute respiratory viral infections in Estonia. Tartu: Tartu University Press; 1995.
22. Influenza under close surveillance. Euro Surveillance 2002;7(12):1171.
23. Osterhaus A D M E. Human metapneumovirus. Influenza - ESWI 2003;16:7.
24. CDC. Update: Severe acute respiratory syndrome – United States, 2003. MMWR 2003; 52:388–93.
25. News feature. The flu HQ. Nature 2002, 414:10–1.
26. Jannus A. Enteroviirused, enteroviirusinfektsioonid ja nende laboratoorne diagnoosimine. Tallinn: Valgus; 1971.
27. Subi K, Lember A, Tapupere V. Mixed respiratory viral infections during influenza A epidemics. J Hyg Epid Microbiol Immunol 1981; 25:260–76.
28. Subi K. Mixed respiratory viral infections in Estonia: a long-term laboratory study. Acta Virologica 1998;42:413–5.
29. Subi K. Detection of two respiratory viruses in a single specimen by hemagglutination-inhibition test. Acta Virologica 2000;44:119–20.

Summary

General principles for laboratory diagnosis of viral infections

Laboratory reference manuals are revised every year because of constant changes in technology and in the discovery of new etiological agents. However, basic approaches to laboratory diagnosis change very little, or are only slightly reinterpreted. This article provides an overview of the basic concepts related to current laboratory diagnosis.

virologia@hot.ee