

# West Nile'i viirusinfektsioon

Tiina Prükk – TÜ sisekliinik

## West Nile'i viirus, epidemioloogia, kliinik, diagnostika, ravi

**West Nile'i viirus on falviviiruste hulka kuuluv viirus, mis hiljuti põhjustas mitmes Euroopa riigis epideemiaid. Viirus avastati 1999. a New Yorgis meningoentsefaliidi epideemia ajal. Enamik West Nile'i viirusinfektsioone kulgeb subkliiniliselt. Ülevaates on tutvustatud West Nile'i viirusinfektsiooni erinevaid aspekte.**

West Nile'i (WN) viirus on sääskedega leviv falviviirus, millel on inimestele, hobustele ja lindudele neuropatogeenne toime. Looduses on viirust leitud nii Aafrikas, Aasias, Lõuna-Euroopas kui Austraalias (1). Hiljuti olid suured epideemiad Rumeenias, Venemaal ja Iirimaa (2, 3). Viiruse looduslikuks reservuaariks peetakse mets- ja kodulinde. 1999. a avastati viirus New Yorgis meningoentsefaliidi epideemia ajal (4).

WN viirus isoleeriti esimest korda 1937. a Ugandas West Nile'i piirkonnas ühe palavikuhaige verest. 1940ndatel kirjeldati WN viiruse antigeenne seos Jaapani entsefaliidi (JE) ja St. Louis' entsefaliidi (SLE) viirustega ning WN viiruse levik sääskedega laboritingimustes. Järgnevad uuringud näitasid, et linnud on üheks olulisemaks looduslikuks reservuaariks (1, 5). Ulatuslikud WN viiruse epideemiad esinesid Iisraelis ja Lõuna-Aafrikas. Euroopas registreeriti esimene WN meningoentsefaliidi puhang Vahemere maades ning leiti viiruse neuropatogeensus hobuste suhtes (6). 1975.–1993. a suuri WN haiguspuhanguid ei registreeritud. 1994.–2000. a on aga ärevust tekitavalt palju epideemiaid teada Põhja-Ameerikas, Põhja-Aafrikas, Lähis-Idas ja Euroopas (3, 4, 6, 7). Siia kuuluvad ka mitmed epizootiad, kus peamiselt on haigestunud hobused. Suured epideemiad esinesid linnades. Iisraelis registreeriti 400 juhtu, millest 35 lõppes surmaga (7).

### Viirusest

Taksonoomiliselt kuulub West Nile'i viirus *Flaviviridae* sugukonda ja *Flavivirus*'e perekonda. Flaviviirused moodustavad 8 antigeenset kompleksi (1).

WN viirus on seroloogiliselt klassifitseeritud JE viiruse antigeenkompleksi, kuhu kuuluvad peale JE viiruse Murray Valley entsefaliidi, SLE ja Kunjin'i viirused (1). WN viirus on sfäärilise kujuga, tema läbimõõt on ligikaudu 50 nm ning ta koosneb kahekihilisest lipiidmembraanist, mis ümbritseb nukleokapsiidi, kus on ligikaudu 11 000 nukleotiidiga ühespiraalne RNA genoom, mis kodeerib 3 struktuurset valku (kapsiidi, membraani ja väliskesta (E)) ning 7 mittestruktuurset valku. Väliskestas on ümbrise (E) ja membraani (M) valgud, mis vastutavad viiruse paljude omaduste eest: koetropism, paljunemine, uute virionide kokkupakkimine ning B- ja T-lümfotsüütide stimuleerimine. Samas on E-valk ka tähtis virulentsuse faktor.

### Epidemioloogia

West Nile'i viirus *sensu lato* esineb nii Aafrikas, Aasias, Austraalias kui Euroopas ning 1999. a-st ka Põhja-Ameerikas New Yorgis, kus diagnoositi esimest korda WN infektsiooni (8). Sama päritolu viirustüvi esines Lähis-Idas, kuid viiruse sissetoomise viis jäi ebaselgeks (8). 1999.–2002. a levis WN viirus enamikus USA idapiirkondades. Viirust on leitud ka Kanada lõunaosas.

Peamiselt levib viirus sääskedega, kuid võimalik on ka laboratoorne nakkus perkutaansel või aergeensel teel. Levikut inimeselt inimesele või loomalt inimesele ei ole registreeritud. Parasvõotmes ja subtroopikas haigestutakse peamiselt suvel või varasügisel, troopikas vihmaperioodil, kui sääski on rohkesti. Kuigi kõik earühmad, olenemata soost, on vastuvõtlikud, suureneb vanusega entsefaliidi ja surmaga lõppevate juhtude arv (2, 4, 7). Viimaste

linnaepideemiate ajal olid WN viirusinfektsiooni riskiteguriteks väljasviibimise kestus, repellentide ebaregulaarne kasutamine, sääskede esinemine kodus (üleujutused, niiske kelder) (9, 10).

Epidemiaid või sporaadilisi WN viirusinfektsiooni juhte inimestel või hobustel on registreeritud Aafrikas, Lähis-Idas, Euroopas, Lääne- ja Lõuna-Aasias, Austraalias ja Põhja-Ameerikas (3, 4, 6, 7). Austraalias on esinenud Kunjin'i viirusinfektsioon kerge palavikulise haigusena, harva on entsefaliiti. Enamik WN viirusinfektsioone on subkliinilised ja ülejäanutel on väga varieeruv kliiniline pilt (2, 9). Olenemata inimrühmast, keda viirus tabab, sõltub erinevate kliiniliste sündroomide teke viiruse eelnevast aktiivsusest selles piirkonnas ning populatsiooni immuunsusest ja vanuselisest struktuurist (11). Tuginedes Egiptuses 1950. aastatel esinenud WN viirusinfektsiooni juhtude põhjalikule analüüsile, on komplitseerumata WN palavik kerge, sageli just lastel esinev haigus, mida aetakse segi teiste palavikuliste haigustega. Elanikel esineb kõrge immuunsus, mis aastatega veel suureneb, ning seetõttu on WN epideemiaid ja meningoentsefaliiti selles piirkonnas harva.

Oluliselt erinev on haigestumine parasvöötme urbaniseeritud tööstuspiirkondades, kus eelnevalt pole WN viirusinfektsiooni olnud või on esinenud üksikjuhtudena. Seega, suures osas immunoloogiliselt naivne elanikkond puutub esmakordselt kokku viirusega ning tekivad rasked meningoentsefaliidid. New Yorgis registreeriti näiteks üks meningoentsefaliit 140 WN viirusinfektsiooni kohta (11), mis on sarnane Bukarestis esinenud epideemiaga (2). Raskete juhtude arv on kindlasti seotud haigete vanusega. Näiteks Queensis esines meningoentsefaliiti üle 65aastaste seas 1 juht 50st, samas alla 65aastaste hulgas 1 juht 300 haigestunust (9). Pärast 1999. a New Yorgi epideemiat avastati seroloogiliste uuringute käigus 110 asümptomaatilist WN viirusinfektsiooni juhtu ja 30 WN viiruspalavikuga haiget iga WN meningoentsefaliidi haige kohta. Saadud tulemuste alusel järeldati, et USAs on WN viiruspalavik aladiagnoositud (9). Sama fenomen esines ka Rumeenias epideemia ajal (2). Iisraelis aga hospitaliseeriti epideemia ajal 25% WN palavikuga haigetest (12).

## Ülekandemehhanism

WN viiruse ülekande looduses toimub sääsk-lind-sääsk tsükli kaudu. Peamiseks peremeheks on *Culex spp.* sääsed (13, 14). Samas aga on USAs WN viirust isoleeritud 29 sääseliigil 10st eri perekonnast (13). Paljude sääskede osas ei ole selge nende osa vektorina ja epidemioloogiline tähendus. *Culex pipiens*, mis on väga linnulembene ja mida esineb rohkelt linnades, oli peamiseks WN viiruse ülekandjaks lindude seas nii Bukarestis kui New Yorgis (13, 14). Inimeselt ülekande ei ole selge. Kuigi WN viirust on isoleeritud nii pehme- kui kõvakestalistelt puukidelt, ei ole nad tõenäoliselt oluliseks viiruse vektoriks. Nende osa viiruse arengus ei ole selge.

Linnud on WN viiruse looduslikuks reservuaariks. USAs on teada 111 linnuliiki, mis on infitseeritud. Pärast nakatumist areneb vireemia, mis on kiiresti mööduv. Linnud paranevad ja areneb immuunsus, kuid mõned haigestuvad ja surevad (15).

Paljud imetajad on vastuvõtlikud WN viirusele, kuid haigestumist on tõestatud ainult inimestel ja hobustel. 1999. – 2001. a registreeriti USAs 9 erineva loomaliigi infitseerumine: inimene, hobune, kass, küülik, skunks, orav, vöötorav, 2 liiki nahkhiiri. Praegu ei ole selge, kas mõni nendest liikidest omab tähtsust ka viiruse levikus (16).

## Molekulaarepidemioloogia

Viiruse väliskesta (E) geen sekveneeriti WN viiruse erinevatest tüvedest, et uurida seost viirustüvede vahel, mis olid hiljutiste epideemiate põhjuseks. WN viiruse fülogeneetiline puu jagunes 2 peamiseks grupiks: sugupuu 1 ja sugupuu 2 (1, 8). Sugupuu 1 hõlmab kõik peamised epideemias osalenud viirustüved alates 1956. a, kaasa arvatud 1999. ja 2000. a USA, 1996. a Rumeenia, 1998. ja 1999. a Iisraeli ning 1999. a Volgogradi tüved. Sugupuu 2 koosneb peamiselt enzootiliselt esinevatest tüvedest Ekvatoriaal-Aafrikas (16).

Kui sekveneeriti New Yorgi tüved, mis olid isoleeritud nii inimese kui teiste loomade ajast 1999. a NY epideemia ajal, siis leiti neil väga suur sarnasus, mis näitas, et üks kindel viirustüvi oli USA puhangu põhjuseks (16). Lisaks näitas geeni sekveneerimine,

et New Yorgi puhangus osalenud WN viirus oli täiesti sarnane viirusega, mis isoleeriti Iisraelis 1998. a surnud hanelt (8). See võrdlev analüüs, mis kinnitas kahe viirustüve sarnasust, toetas hüpoteesi, et 1999.–2000. a puhang USA-s oli põhjustatud sissetoodud viirusest, mis ringles Vahemere maades vähemalt 1998. aastast alates (8, 16).

### Patogenees ja patoloogia

Täpne WN viiruse replikatsiooni mehhanism ei ole teada. Arvatakse, et viiruse esmane replikatsioon toimub nahas ja regionaalsetes lümfisõlmedes, sellele järgneb esmane vireemia, mis haarab retikuloendoteliaalsüsteemi (RES) (1, 4). Olenevalt sekundaarse vireemia tasemest, mis sõltub viiruse replikatsioonist RESis, satub viirus kesknärvisüsteemi (KNS). Tervetel nakatunutel võib viirus täielikult elimineeruda verest viiruse maksimaalse kontsentratsiooni ajal esimese 2–4 päeva jooksul. Viiruse eliminatsioon väheneb järsult pärast esimeste haigusnähtude teket. Seda seostatakse makrofaagide suurenenud kliirensiga ja IgM-tüüpi antikehade moodustumisega (1, 17). Immuunkomprimeeritud haiged vabanesid viirusest kuni 28 päeva pärast haigestumist. Sealjuures esines aga terminaalset seisundis haigetel viirus kõrges tiitris veres. Vireemia tase sõltub nii viiruse omadustest kui peremeesorganismist ning mõjutab haiguse manifestatsiooni ja tulemust. WN viiruse väliskesta (E) valk vahendab rakuga kokkupuudet ja neuroinvasiivsust, olles seega peamiseks virulentsuse faktoriks (18). Tegurid, mis võimendavad WN viiruse sisenemist KNSi, ei ole teada. Samad tegurid, mis mõjutavad viiruse raku tungimist ja replikatsiooni, mõjutavad tõenäoliselt ka hematoentsefaalset barjääri (18). Vanemaerialistel sagedamini esinev WN meningoentsefaliit võib olla seotud faktoritega, mis suurendavad viiruse pääsu KNSi aju endoteeli purunemise (hüpertensioon, tserebrofaskulaarhaigused) või suurenenud vireemia ning selle kestuse tõttu (immuunsupressioon, vananemine). Teised mehhanismid viiruse sisenemiseks KNSi on transport *n. Olfactorius*'e aksoneid mööda, tsütokiinide diapedees läbi soonpõimiku (18, 19). Loomkatsed SLE-viirusega

lubavad arvata, et WN viiruse neuroinvasioon korreleerub vireemia taseme ja kestusega.

Patoloogilised muutused KNSis on otseselt seotud 1) viiruse proliferatsiooniga neuronites ja gliarakkudes; 2) tsütotoksilise immuunvastusega infitseeritud rakkudel; 3) difuusse perivaskulaarse põletikuga ja 4) mikroglia sõlmekeste moodustumisega (18, 19). WN viirus põhjustab talamuse difuusset põletikku, ajutüve ning teiste ajuosade ja proksimaalse seljaaju perivaskulaarset põletikku ning mikroglia sõlmekeste. Sõlmekeste moodustumine koosneb lümfotsüütide ja histiotsüütide ning tekivad sagedamini piirkonda, kus on ulatuslik neuronite degeneratsioon. CD8 T-lümfotsüüdid domineerivad nendes sõlmedes, perivaskulaarne infiltraat ja lümfotsütaarne infiltraat ajukelmetel ning kraniaalnärvijuurtel. CD4 T-lümfotsüüte esineb oluliselt vähem kui eelnimetatuid. B-lümfotsüüdid esinevad peamiselt perivaskulaarse põletiku piirkonnas. Kliiniliste sümptomite ajal on enamikul WN meningoentsefaliidhaigetel antikehad. CSFis ja seerumis on IgM määratav 70–80%-l haigetest 8. haiguspäevaks (17, 20). WN viirusspetsiifiliste antikehade hulk CSFis võib vähendada viiruse replikatsiooni kas takistades viiruse kinnitumist rakule või vältides rakusisese E-glükoproteiini struktuuri taastamist.

Vähe on teada, miks esmalt tekib närvisüsteemi kahjustus. Persisteeruvat KNS infektsiooni on katse- lisele näidatud ahvidel ja hamstritel. Samal ajal esinevad inimestel küll persisteeruvad WN spetsiifilised IgM-tüüpi antikehad, kuid viiruse kohta andmed puuduvad (17, 21).

### Kliiniline leid

Enamik WN viirusinfektsioonidest on asümptomaatilised (2, 9, 16, 22, 23). Haiguse peiteaeg on 2–14 (2–6) päeva. Tüsistumata WN palaviku puhul on tüüpiline äge algus kõrge palavikuga (>39 °C), peavalu, lihasvalu ning sageli lisanduvad ka gastrointestinaalsed nähud. Haigus kestab nädalapäevad, kuid paljudel juhtudel jääb püsima väsimus. Varasemate epideemiatega, kus WN palavik domineeris, esines ligi pooltel haigetest generaliseerunud roseoolne või makulo-papuloosne lööve, mis püsis nädala ja kadus ketendust põhjustamata. Sageli

esines ka generaliseerunud lümfadenopaatiat. Hilisemate epideemiate ajal, kui ülekaalus on olnud meningoentsefaliit, esines löövet ainult 22%-l ja lümfadenopaatiat vähem kui 5%-l haigetest (3, 4, 12). Muutuste põhjus ei ole selge.

Kolme viimase epideemia ajal diagnoositi närvisüsteemi haaratusega haigetest 58–69%-l entsefaliiti või meningoentsefaliiti ja ülejäänutel meningiiti (2, 4, 12).

Kliiniliselt on WN viirusmeningiit tüüpiline viirusmeningiit. Kui haigus ei progresseeru meningoentsefaliidiks, siis on suurem väike. WN entsefaliit kulgeb tüüpilise arboviirus-entsefaliidina. Prodromaalperiood palaviku, peavalu ja teiste mittespetsiifiliste sümptomitega kestab ühest päevast mõne päevani. Osal haigetel algab haigus järsku, palavikule lisanduvad ka entsefaliidinähud, eriti vaimutegevuse muutused ja oksendamine. Ligikaudu 15%-l areneb kooma. Võivad lisanduda madalad kõõlusperioodirefleksid, difuusne lihaskõõlus (sageli proksimaalsetes lihastes), lõdvad halvatused ja hingamishäired. Krampid ja fokaalsed neuroloogilised nähud esinevad harva (4, 12, 23). Liikvor WN meningoentsefaliidi korral: mõõdukas, põhiliselt lümfotsütaarne pleotsütoos (30–100 r/μl; 0–1800 r/μl), valgusisalduse suurenemine 80–105 mg/dl (harva kuni 1900 mg/dl); glükoosi hulk on normis. Perifeerses veres esineb 50% haigetest leukotsütoos, mis võib ulatuda kuni 30 000. Umbes 10–15% haigetest esineb leukopeenia ja suhteline lümfopeenia, mõõdukas aneemia (1, 11, 15). Lihaskõõlus on üks domineerivaid sümptomeid paljudel WN entsefaliidi haigetel. Rumeenias ja Venemaal esines 15–20% haigetest pareese või paralüüsi (3,23). New Yorgis registreeriti pareese 50% hospitaliseeritustest ning ligikaudu 10% esinesid lõdvad halvatused (4). Hiljem lisandus kõõlusperioodireflekside kustumine ning sagedased on ka hingamishäired. Haigetel, kellele tehti elektro-neuromüograafiline uuring, leiti motoorset aksonaalset neuropaatiat, kuid tundekiud olid kahjustamata (24).

Viimaste WN epideemiate ajal esines fataalseid juhte 4–14%. Enamik olid vanemaalised entsefaliidiga patsiendid (2, 3, 4, 12, 23). Kui vaadata ainult entsefaliidihaigete gruppi, siis oli suurem

suurem, ulatudes 29%-ni. Iisraelis oli WN epideemia ajal suurem 14%, kuid entsefaliiti põdenute hulgas 24% (12). Harva esinevaks neuroloogiliseks väljenduseks peetakse müeliiti, *n.opticus*'e neuroiiti, rombentsefaliiti ja polüradikuloneuriiti. Harva esineb närvisüsteemiväliseid haigusilminguid nagu müokardiiti, pankreatiiti ja fulminantset hepatiiti.

WN entsefaliidist paranenute kaugtulemuste kohta on teada, et 41–55% põdenutest ei olnud aasta möödudes füüsiliselt, funktsionaalselt või kognitiivselt paranenud. Vaid 37% põdenutest tunnistas ennast täiesti paranenuks. Teise uuringu andmetel paranes samuti 37% hospitaliseeritustest täielikult, 53% paranes, kuid ei saavutanud haiguseelset seisundit ning 11% suri (25).

### Laboratoorne diagnostika

WN viirusinfektsiooni diagnostikas on peamiseks seroloogia. Uurimismaterjaliks on seerum või liikvor. WN viirusspetsiifiliste neutraliseerivate antikehade määramine on peamine ning need on seotud ka pikaajalise immuunsusega. Neutraliseerivate antikehade tiiter peab olema vähemalt neljakordselt suurenenud. Esimene seerum tuleb võtta esimese(tel) haiguspäeva(de)l ja teine seerum soovitatakse võtta 3 nädalat hiljem. Samuti tarvitatakse mõnes laboris arboviiruste diagnoosimiseks hemaglutinatsioonitesti, kuid see on vähem kasutatav (1). Komplemendi sidumise reaktsiooni (KSR) kasutatakse tänapäeval harva.

Eriti heaks peetakse IgM-capture immunoensüümtesti (EIA). Kui veri on võetud varem kui 14 päeva haigestumisest, siis tuleb negatiivse IgM vastuse korral testi korrata (17). IgM-tüüpi antikehad võivad mõnel WN entsefaliiti põdenul püsida pikemat aega (17). Nii on meningoentsefaliiti põdenutest 77% IgM-antikehad määratavad 12 kuud pärast haiguse algust ning 60%-l 16 kuud hiljem. IgM-tüüpi antikehade persisterimise kestus haigetel, kellel ei ole meningoentsefaliiti, ei ole teada.

WN viirusinfektsiooni diagnoosimiseks on parim viis viiruse isoleerimine koekultuuril või hiirtel. Uurimismaterjaliks on liikvor, seerum või koed. Monoklonaalsete antikehadega kinnitatakse lõplikult viiruse olemasolu. WN palavikuga haigetel on viirus veres määratav esimesel neljal haiguspäeval. Meningo-

entsefaliidiga haigetel leitakse viirust nii liikvorist kui ka verest harva. Polümeraasahelreaktsiooni kasutamine on ka piiratud viiruse väikese hulga tõttu. WN meningoentsefaliidiga haigetest, kellel seroloogia osutus positiivseteks, leiti TaqMan RT-PCR-ga liikvorist 57%-l ja 14%-l seerumis viiruse antigeeni. Fataalsete juhtude korral on WN viirust leitud ajukoest immunohistokeemilist meetodit kasutades või PCR-l, harva koekultuuril (19).

Harva on leitud viirust teistest elunditest, kus on rohkelt RES rakke: maks, põrn, kopsud ja pankreas.

## Ravi

Tüsistusteta juhtudel on ravi sümptomaatiline. Kui on meningoentsefaliidi kahtlus, siis tuleb haige hospitaliseerida. Samal ajal tuleb välistada teised võimalikud KNS infektsioonid ja muud sündroomid: herpesviirused, Guillain-Barré sündroom, bakteriaalsed meningoentsefaliidid. Peamised surmapõhjustused on neuronite düsfunktsioon, hingamishäired, ajuturse. Spetsiifiline ravi puudub. Ei ole teada ka kontrollitud andmeid glükokortikoidide, antikonvulsantide profülaktilise kasutamise soodsast mõjust. Mitme antiviruseliku preparaadi toimet uuritakse (26, 27). Eristatakse 3 erinevat rühma preparaate: 1) puriini ja pürimidiini analoogid (ribaviriin), 2) interferoon  $\alpha$  ja 3) inimese immuunglobuliin.

Esialgused tulemused ribaviriiniga näitavad, et tema suur kontsentratsioon veres pidurdab WN viiruse replikatsiooni ja tsütopatoogeensust inimese närvirakkudele *in vitro* (27). Teisel nukleosiidi

analoogil – püridasiini nukleosiidil – on spetsiifiline toime flaviviiruse NTP-le (produtseerib NS3 geen), vähendades seega oluliselt WN viiruse replikatsiooni. Interferoon  $\alpha$  kliiniline efekt C-viirushepatiidi ravis on tagasihoidlik. WN viirusinfektsiooni ravis on tulemusi saadud praegu ainult *in vitro*.

Kliinilised uuringud WN meningoentsefaliidi haigete viirusvastasest ravist teadaolevalt puuduvad. Iisraeli epideemia ajal 233st registreeritud meningoentsefaliidi haigest said 37 empiirilist ravi ribaviriiniga. Statistiline analüüs näitas, et see ravi ei mõjutanud suremust (27).

## Profülaktika

WN viiruse vastane vaktsiin puudub. Samas on aga loomade tarvis (hobustele) vaktsiin olemas. Kasutusel on nii inaktiveeritud kui DNA-l põhinev vaktsiin, mille efektiivsust veel uuritakse.

WN viiruseinfektsiooni tõhus ennetus sõltub sellest, kuidas saadakse kontrolli alla sääskede kui vektori arvukus. Tähtis on teada, millised sääseliigid esinevad ühes või teises piirkonnas, millised neist on viiruse ülekandjaks ning millised kannavad viirust linnult inimesele. Oluline on jälgida ja piirata sääskede arenguks tekkivat soodsat keskkonda (niisked, soojad ruumid), vee kasutust, kemikaalide kasutust ja bioloogilisi kontrollimeetodeid.

Tähtis on ennetustöö. Inimestele tuleb õpetada, kuidas vältida või vähendada sääsehammustuste hulka. Sääserohketes piirkondades tuleks väljas liikudes kanda pikka riietust. Asjakohane on sääsetõrjevahendite kasutamine.

## Kirjandus

1. Tsai TF. Flaviviruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p 1714–36.
2. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campell GI, Nedelcu NI, for the Investigative Team. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet 1998;352:767–71.
3. Platonov AE, Shipulin GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina T, Lanciotti RS, Yazyshina S, Platonova OV, Obukhov IL, Zhukov AN, Vengerov YY, Pokrovskii VI. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd region, Russia, 1999. Emerg Infect Dis 2001;7:128–32.
4. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. N Engl J Med 2001;344:1807–14.

5. Monath TP, Tsai TF. Flaviviruses. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, ed. *Clinical virology*. New York: Churchill-Livingstone; 1997: p. 1133–86.
6. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950–2000. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:117–26.
7. Weinberger M, Pitlik SD, Gandacu D, Lang R, Nassar F, David DB, et al. West Nile Fever Outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. *Emerg Infect Dis* 2001;7:686–91.
8. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States 1999;286:2333–7.
9. Mostashari P, Bunning ML, Kitsutani PT, Singer DA, Nash D, Cooper MJ, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*;358:261–4.
10. Han LL, Popovici F, Alexander Jr JP, Laurentia V, Tengelsen LA, Cernescu C, et al. Risk factors for West Nile virus infection and meningoencephalitis, Romania, 1996. *J Infect Dis* 1999;179:230–3.
11. Hubalek Z. Comparative symptomatology of West Nile fever. *Lancet* 2001;358:254–5.
12. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, et al. Clinical characteristics of the West Nile Fever Outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675–78.
13. Nasci RS, White DJ, Stirling H, Oliver JA, Daniels TJ, Falco RC, et al. West Nile virus isolates from mosquitoes in New York and New Jersey, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:626–30.
14. Nasci RS, Savage HM, White DJ, Miller JR, Cropp BC, Godsey MS, et al. West Nile virus in overwintering Culex mosquitoes, New York City, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:742–44.
15. Komar N, Panella NA, Burns JE, Duszka SW, Mascarenhas TM, Talbot TO. Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New York City vicinity during an outbreak in 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:621–5.
16. Marfin AA, Petersen LR, Eidson M, Miller J, Hadler J, Farello C, et al.; ArboNET Cooperative Surveillance Group. Widespread West Nile virus activity, eastern United States, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:730–5.
17. Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai TF, Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *J Clin Microbiol* 2000;38:2232–9.
18. Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus: a primer for the clinician. *Ann Intern Med* 2002;137: 173–9.
19. Shei WJ, Guarner J, Layton M, Fine A, Miller J, Nash D, Campbell GL, Roehring JT, Gubler DJ, Zaki SR. The role of pathology in an investigation of an outbreak of West Nile encephalitis in New York, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000;6:370–2.
20. Koraka P, Zeller H, Niedrig M, Osterhaus ADME, Groen J. Reactivity of serum samples from patients with a flavivirus infection measured by immunofluorescence assay and ELISA. *Microb Infect* 2002;4:1209–15.
21. Xiao S-Y, Guzman H, Zhang H, Travassos da Rosa APA, Tesh RB. West Nile virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*): a model for West Nile encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2001;7:714–21.
22. Lvov DK, Butenko AM, Gromashevsky VI, Larichev VPh, Gaidamovich SYa, Vyshemirsky OI, et al. Isolation of two strains of West Nile virus during an outbreak in Southern Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000;6:373–6.
23. Ceausu E, Erscoiu S, Calistru P, Ispas D, Doropat O, Homos M, et al. Clinical manifestation in the West Nile virus outbreak. *Rom J Virol* 1997;48:3–11.
24. Asnis DS, Conetta R, Teixeira AA, Waldman G, Sampson BA. The West Nile virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience. *Clin Infect Dis* 2000;30:413–8.
25. Weiss D, Carr D, Kellachan J, Tan Ch, Phillips M, Breznitz E, Layton M. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:654–58.
26. Anderson JF, Rahal JJ. Efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin against West Nile virus in vitro. *Emerg Infect Dis* 2002;8:107–8.
27. Jordan I, Briese T, Fischer N, Yiu-Nam Lau J, Lipkin WI. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J Infect Dis* 2000;182:1214–7.

## Summary

### West Nile virus infection

West Nile (WN) virus is a mosquito-born flavivirus, being also a human, equine, and avian neuropathogen. The virus is indigenous to Africa, Asia, Europe, and Australia; recently, it caused large epidemics in Romania, Russia, and Israel. In 1999 there was an epidemic of WN virus encephalitis in New York City. This review discusses the

etiological and epidemiological aspects as well as the main clinical features, diagnostic criteria, treatment and prevention of West Nile virus.

tiinap@cut.ee