

SARS – uus emergeerunud viirusnakkus

Kiira Subi – Tervise Arengu Instituut

viirusnakkuste emergeerumine, SARS, koronaviirused, SARS-CoV, levik, kliiniline pilt, diagnoosimine

SARS (*severe acute respiratory syndrome*) on tõsiselt kulgev äge respiratoorne viirusnakkus, mille tekita- jaks on uut tüüpi koronaviirus SARS-CoV. SARSi inkubatsiooniperiood kestab 2–16 päeva. Haigus algab järsku kõrge palaviku, külmavärinate, peavalu, nohu ja kurguvaluga, võib tekkida oksendus, kõhuvalu ja lahtisus ning kiiresti areneb pneumoonia koos vastavate sümptomitega. Haigus levib piisknakkuse teel ja haigestuvad eeskätt vanemad inimesed (üle 65 a). Et SARS-CoV on tundlik harilike desinfitseerimisvahende- dite ja kuumutamise suhtes, siis on tavaliste nakkustõrjemeetmete aktiivsel rakendamisel võimalik SARSi levikut pidurdada. Spetsiifiline ravi puudub, ka tõhusat vaktsiini pole siiani suudetud saada.

Kõikidel bioloogilistel liikidel on oma viirused, mille tõttu biosfääris on viiruseid tunduvalt rohkem kui inimene seda tunnetab. Kui inimese suhet kõi- kide keskkonnas eksisteerivate viirustega kujutada jäämäna, siis suurema, veealuse kihi moodusta- vad need viirused, millega inimene ei reageeri ning mis teda ei kahjusta. Veepealses osas on inimpatoogeensed viirused, kusjuures veepinna lähedal on kergemat haigestumist ja tipu pool raskemat haigestumist põhjustavad viirused (1). Möödunud sajandil aga ilmnis, et liikidevahe- line barjäär pole absoluutne: nn veealusest kihist võivad emergeeruda tipu suunas uued inimpato- geensed viirused (2). Emergeeruvad viirused põhjustavad uusi viirushaigusi, kuid nad võivad muuta ka olemasolevaid inimpatoogeenseid viirusi ning koos sellega nende põhjustatud haigestumise levikut, raskust ja sagedust. Et paljunemisel viirus- ed monteeritakse kokku detailidest, siis mitme erineva liigi, kuid sarnase struktuuriga viiruste üheaegsel paljunemisel rakus võidakse järglasi kokku monteerida erinevate viiruste detailidest, näiteks osa geene saadakse ühelt, osa geene teiselt viiruselt (3). Et niiviisi kombineeritud gripi- viiruste tekke ja reemergeerumisega seostatakse gripipandeemiate vallandumist, siis ka kusagil Hiina provintsis inimeste nakatumine linnu või looma gripiviirusega kätkeb endas globaalset ohtu. Seda ka juhul, kui linnu- või loomaviirus ise otseselt inimeselt inimesele ei levi (4, 5).

Möödunud sajandil emergeerunud viirus- nakkustest on kahtlemata tuntuim HIV (*human immunodeficiency virus*) nakkus, praegusel sajandil SARS. SARSi haigestumist peetaksegi esimeseks 21. sajandi pandeemiaks inimkonnal (6). SARS on tõsiselt kulgev äge respiratoorne viirusnakkus, millest ka nimetus **Severe Acute Respiratory Syndrome**. Esimest korda registreeriti SARSi atüü- pilise pneumooniana 2002. a novembris Hiinas Quangdongi provintsis, kus järgmise aasta veeb- ruariks oli haigestunud juba üle 300 inimese (7, 8). Haigus levis kiiresti ka teistesse maadesse, nii et juuniks oli SARSi registreeritud 5 kontinendil 29 riigis, kokku 8098 haigusjuhtu, neist 774 korral (9,6%) lõppes haigus letaalselt (9).

Paralleelselt haiguse levikuga asuti aktiivselt otsima **SARSi tekitajat**. Selleks asutati 17. märtsil 2003. a WHO egiidi all ülemaailmne labori- võrk, mis hõlmas kokku 13 laborit 10 riigist (6). SARSi-haigetelt leiti mitmeid tekitajaid, nagu klamüüdiaid, mükoplasmat, metapneumooniaviir- ust, paragripiviirust ja koronaviiruseid (6), kuid ainult koronaviirused vastasid T. Riversi poolt (10) viirushaigustele modifitseeritud Kochi postulaatides esitatud tingimustele (11). 16. aprillil 2003. a, s.o vähem kui kuu aega pärast uurimise algust, teatas WHO ametlikult, et SARSi tekitajaks on uut tüüpi koronaviirus, mis sai nimetuse SARS-CoV (12). Muuseas, AIDSi tekitaja HIVi avastamiseks kulus peaaegu kaks aastat (13). Huvitav on veel märkida,

et kuigi kõik laborid kasutasid uusimaid molekulaarseid meetodeid, olid võtmeks SARSi tekitaja avastamisel (s.o isoleerimisel ja identifitseerimisel) siiski ammu tuntud klassikalised meetodid. Molekulaarsetel meetoditel oli oma osa juba avastatud tekitaja iseloomustamisel. Sellega toonitasid ka SARS-CoV avastajad, et tänapäeva labor peab olema komplekselt varustatud, et oleks tagatud sünergia klassikaliste ja molekulaarsete meetodite vahel (6, 8). Tuleb ikka ja jälle tõdeda, et meetodi väärtus ei sõltu tema vanusest, vaid ikkagi eelkõige tema olemusest ning vastavusest püstitatud eesmärgile.

Koronaviirused levivad laialdaselt looduses erinevatel looma- ja linnuliikidel. Seetõttu isoleeriti neid ka 1930. aastal esmalt kanadel, 1940. aastal hiirtel, sigadel jt linnu- ning loomaliikidel. Alles 1965. a leiti koronaviirus ka inimesel (14). Koronaviirused kuuluvad RNA-viiruste hulka, nad on kaetud kelmega, millesse tipitud ogad moodustavad pärja ümber virioni ning sellest ka viiruse nimetus (lad *corona* 'pärg, kroon'). Koronaviirused jaotati kolme serogruppi, neist I ja II grupp kuuluvad imetajatel ning III grupp lindudel isoleeritud viirused. Senini oli tuntud kaks inimese koronaviiruse serogruppi (229 E ja O43), mis põhjustavad suhteliselt kergest respiratoorset haigust. Küll on koronaviiruseid püütud seostada *sclerosis multiplex*'i tekkega. Mitmel looma- ja linnuliigil tekitavad koronaviirused lisaks hingamisteede patoloogiale veel seedehäireid, maksa ja närvisüsteemi kahjustusi (15).

SARS-CoV erineb seni tuntud koronaviirustest hulga omaduste poolest. Näiteks on ta resistentsem toatemperatuuri suhtes, paljuneb paremini koekultuuridel jm (6). 2003. a oktoobriks oli lõpetatud SARS-CoV genoomi analüüs, mis näitas, et on tegemist täiesti uue koronaviirusega, millest moodustati siis ka koronaviiruste IV serogrupp. Senini on tal leitud kaks erinevate genotüüpi (16, 17). Jõuti järeldusele, et SARS-CoV näol on tegemist seni tundmatu loomaviirusega, mis on suhteliselt äsja emergeerunud ja muutunud inimpatogeenseks viiruseks (6, 8). Pole aga teada, missuguselt looma-

liigilt ta pärineb. SARS-CoV-ga geneetiliselt sarnaseid, kuid mitte identseid koronaviiruseid isoleeriti Quangdongi provintsis ühel laadal müüdavatel kohalike poolt delikatessiks peetavatel tiibeti kassidelt (*Paguma larvata*) ja kährikkoertelt (*Nyctereutes procynoides*). Isoleeritud viiruste täpne allikas jäi siiski lahtiseks, sest kõik loomad olid äsja nakatunud ning nad võisid viiruse saada kas mõnelt teiselt loomaliigilt või isegi inimeselt. Mujal laatadel müüdavatel loomadelt viirust ei leitud (18). SARS-CoV emergeerumist mõnelt ulukilt näitab kaudsetl ka Quangdongi provintsis ulukitega kauplejatel esinev sagedasem SARS-CoV-vastaste IgG antiikehade leid kui teistel elanikerühmadel (19).

SARSi inkubatsiooniperiood varieerub 2–16 päevani, tavaliselt kestab see 6 päeva (20). WHO soovitusel peetakse inkubatsiooniperioodi maksimaalseks kestuseks 10 päeva (6, 9).

Haigus algab järsku kõrge palaviku, külmavärinate, peavalu, nohu ja kurguvaluga, võib tekkida oksendus, kõhuvalu ja -lahtisus. Kiirelt areneb kopsupatoloogia – pneumoonia koos vastavate sümptomitega. SARSi võib põdeda kerges vormis, esineb ka subkliinilisi nakkusi (21, 22). Ka kergema haigestumise puhul tuleb arvestada pikema hospitaliseerimisperiodiga, sest haigusretsidiivid võivad tekkida teisel-kolmandal haigusnädalal või hiljemgi (21).

Märkimisväärne on SARSi haigestumise sõltuvus vanusest. Nii rasked haigusvormid kui letaalselt kulgenud haigusjuhud esinesid just vanemas eärühmas (23). Seniste andmete alusel letaalselt kulgenud haigusjuhtudest moodustasid <1% lapsed ja noorukid vanuses kuni 24 a, 6% juhtudest esines vanuserühmas 25–44 a, 15% vanuserühmas 45–64 a ning üle 50% vanuserühmas 65 a ning vanemad (6). Pole teada, miks SARS-CoV on olnud vähem agressiivne laste suhtes (24). Siiski tuleb arvestada, et selline sõltuvus haiguse raskuse ja vanuse vahel võib muutuda, nagu seda on kogatud gripi puhul.

SARS levib piisknakkuse teel, kuid erinevalt gripist, mis levib "õhus lennates", eeldab SARSi nakatumine suhteliselt lähedast kontakti haigega,

sest see toimub suuremate limatilkade kaudu (25). Seetõttu toimub SARSi levik teatud mudeli järgi: tundmatu nakkusega haige hospitaliseerimisel nakatusid esmajärjekorras haiglatöötajad ja külastajad, siis nende lähedased ning nii imbus SARS laiemalt ühiskonda. Ka SARSi levik ühest riigist teise toimus otseselt nakatunu kaudu: esialgu nakatusid hotellitöötajad, siis nende lähedased jne (6, 26). Sellise nn superlevitajate (*super-spreaders*) fenomeni puhul võib üks isik nakkust üle kanda vähemalt 10 inimesele (6). SARS-CoV on isoleeritud ka uriinist, fekaalidest (6) ja vere mononuklearrakkudest (27), mis näitab SARSi-haigel nakkuse levikut ka väljapoole hingamistrakti (8).

Mainitud epidemioloogilisi kriteeriume kasutatakse ka **haiguse diagnoosimisel**. Nii on WHO järgi SARSi-kahtlusega haige isik, kes iseloomulike haigusnähtude olemasolul on viimase 10 päeva jooksul otseselt kontakteerunud SARSi-haigega; tulnud piirkonnast, kus on SARSi registreeritud; või on kontakteerunud kahtlase haigega, kes on omakorda selles piirkonnas viibinud (9). Diagnoos kinnitatakse laboratoorsete uuringutega, kuid ka siin ei eita negatiivne leid diagnoosi (6).

Et SARS levib otseselt inimeselt inimesele ja SARS-CoV on tundlik harilike desinfitseerimisvahendite ja kuumutamise suhtes, siis tavaliste "vanamoeliste" nakkustõrjemeetmete aktiivsel rakendamisel suudeti SARSi levikut globaalselt pidurdada, millest ka WHO 5. juulil 2003. a ametlikult teatas (6, 8, 25). Kas oli see lõplik võit või ainult hingetõmbeaeg? Et koronaviiruste levik sõltub hooajast, siis võis SARS-CoV tagasitõmbumine olla hooajaline. SARS-CoV tsirkuleerib ikkagi veel tundmatul loomaliigil ja ei teata, kus või millal võib ta selle liigibarjääri jälle ületada. Et elus SARS-CoV kultuure säilitatakse viroloogialaborites, siis võib epidemioloogilise režiimi rikkumisel viirus

väljuda kontrolli alt ja reemergeeruda. Nii nakatus 2003. a sügisel Singapuri Ülikooli virooloogia laboris üliõpilane, kuid õnneks haigus kaugemale ei levinud (6).

Spetsiifiline **ravi** puudub. Ka efektiivset vaktsiini pole niipea loota, kuigi on olemas vaktsiine sea, veiste ja kanade koronaviiruste vastu ning SARS-CoV hea paljunemine koekultuuril soodustaks vaktsiini tootmist (6). Üldiselt on inimeste koronaviiruste vastane immuunsus lühiaegne ja ebakindel, mistõttu kordusnakatumise sagedus on suur. Veel ei teata, kas ja kuivõrd osalevad SARSi patogeneesis immunoloogilised mehhanismid, kuid kahtlusi selleks on (6).

Lõpetuseks. Kui inimkond on ühelt poolt suutnud jagu saada mitmestki ohtlikust viirushaigusest (rõuged jt), siis teiselt poolt on ta loonud tingimusi uute viirusnakkuste tekkeks. Tänapäeval arvatakse, et just inimese tegevus, elulaad ja suhtumine keskkonda on murendanud liikidevahelisi barjääre ning soodustanud uute viiruste ja viirusnakkuste emergeerumist (28). Kui varem oli emergeerunud viirustel raskusi inimeselt inimesele levikuga, globaalne levik sai toimuda ainult inimese enda toetusel kas inimlike nõrkuste olemasolu ja/või riigi tervishoiusüsteemi puudujääkide tõttu, siis SARS-CoV on esimene emergeerunud viirus, mis kätkeb endas potentsiaali efektiivseks inimeselt inimesele levikuks, mille tõttu globaalses ulatuses erinevad riigid on universaalselt ja võrdselt haavatavad (8, 29). D. L. Heymani (29) sõnul tagab ühiskonnas parima kaitse emergeerunud viirusnakkuste vastu teadlikkus, tundlik järelevalvesüsteem ja tugev tervishoiusüsteem. Neid nõudeid tuleb arvestada ja täita ka Eestis, sest paraku on uute inimpatogeensete viiruste teke ettenägematu ning nende allikas ammendamatu.

Kirjandus

1. Tyler KL, Fields BN. Pathogenesis of viral infections. In: Fields BN, Knipe DH, Howley PM, eds. Fields Virology. Vol 1, 3rd ed. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1996. p. 173–218.
2. Brown CC. Evolution of emerging infections from animals to human. Abstracts of the 1st Congress of the European Society for Emerging Infections; 1998, Sep 13–16; Budapest, Hungary; 1998. p. 22.

3. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe OM, Howley DM, eds. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1996. p. 1397–445.
4. Capua I, Osterhaus ADME. Avian influenza – recent developments. *The ESWI Influenza Bulletin* 2003;17:4.
5. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases – United States 2004. *MMWR* 2004;53:97–100.
6. Berger A, Drosten Ch, Doerr HW, Stürmer M, Preiser W. Severe acute respiratory syndrome (SARS) – paradigm of an emerging viral infection. *J Clin Virol* 2004;29:13–22.
7. Resling L, Rosling M. Pneumonia causes panic in Quangdong province. *BMJ* 2003;326:416.
8. Peiris JSM. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Virol* 2003;28:245–7.
9. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases – United States and Worldwide, December 2003. *MMWR* 2003;52:1202–6.
10. Rivers T. Viruses and Koch’s postulates. *J Bacteriol* 1937;33:1–12.
11. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, et al. Koch’s postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003;423:240.
12. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;362:263–70.
13. Lawrence D. Coronaviruses confirmed as cause of SARS. *Lancet* 2003;361:1712.
14. McIntosh K. Coronaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol 1, 3rd ed. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1996. p. 1095–103.
15. Holmes KV, Lai MMC. Coronaviridae: the viruses and their replication. In: Fields BV, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol.1, 3rd ed. Philadelphia, NY: Lippincott-Raven; 1996. p. 1075–94.
16. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394–9.
17. Marra MA, Jones SJM, Asele CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YSN, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399–404.
18. Cyranoski D, Abbott A. Virus detectives seek source of SARS in China’s wild animals. *Nature* 2003;423:467.
19. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of IgG antibody to SARS-associated coronavirus in animal traders – Quangdong province, China 2003. *MMWR* 2003;52:986–7.
20. Booth CM, Matukas LM, Tomlison GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801–9.
21. Tomlinson B, Cockram C. SARS: experience at Prince of Wales Hospital, Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1486–7.
22. CDC. Preliminary clinical description of severe acute respiratory syndrome. *MMWR* 2003;52:255–6.
23. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761–6.
24. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan JW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
25. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519–20.
26. CDC. Update: Outbreak of severe acute respiratory syndrome – Worldwide, 2003. *MMWR* 2003;52:241–8.
27. Li L, Wo J, Shoo J, Zhu H, Wu N, Li M, et al. SARS – coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBHCs) from SARS patients. *J Clin Virol* 2003; 26:239–44.
28. Montagnier L. Emerging infections. Abstracts of the 1st Congress of the European Society for Emerging Infectious; 1998 Sep 13–16; Budapest, Hungary; 1998. p. 23.
29. Heyman DL. Infectious diseases in uncertain times. *J Clin Virol* 2003;285:351.

Summary

SARS – a new emerging viral infection

Severe acute respiratory syndrome (SARS) has recently been recognized as a newly emerging infectious disease that is highly contagious with significant morbidity and mortality. This review describes the spread of the disease,

its causal agent, diagnosis, clinical features, transmission, and prophylactic measures.

virologia@mail.ee