

## Herpesviiruse-nakkused

Herpesviirused kuuluvad DNA-viiruste hulka. Herpesviirused on levinud imetajatel, lindudel, kaladel, konnadel, sisalikel ja sääskedel. Nendest on inimpatogeensed kaheksa herpesviirust: herpesviirus 1 (HSV-1), herpesviirus 2 (HSV-2), varicella-zoster ehk inimese herpesviirus-3 (HHV-3), Epstein-Barri viirus ehk inimese herpesviirus-4 (HHV-4), tsütomegaloviirus ehk inimese herpesviirus-5 (HHV-5), inimese herpesviirus-6 (HHV-6), inimese herpesviirus-7 (HHV-7) ja Kaposi sarkoomiga-seostuv herpesviirus ehk inimese herpesviirus-8 (HHV-8). Inimesed nakatuvad herpesviirustega tavaliselt lapseas ning pärast esmase nakkuse läbipõdemist säilivad inimese herpesviirused latentse olekus närvisüsteemi ganglionides või lümfikoos. Enamik inimese herpesviirustest on neurotroopsete omadustega, põhjustades ägeda, kroonilise või taastuva iseloomuga perifeerse või kesknärvisüsteemi haigusi.

### *Herpes simplex-1 viiruse nakkus*

#### *Viiruse nakkuse kujunemine*

HSV-1 esmasnakkuse korral võib tekkida nii kliiniliselt väljendunud kui asümptomaatiline nakkus. Viirused paljunevad sisenemiskohas, tavaliselt suuõõne või genitaalide limaskestal, mille tagajärjel tekib sensoorsete närvilõpmete põletik. Seejärel levivad viirused kraniaalnärvide sõlmedesse, kus nad säilivad latentse olekus ja kust on neid ka isoleeritud. HSV-1 DNA-d on avastatud ka torakaalnärvisõlmedest ja ajust, kuid viirusi ei ole sealt õnnestunud isoleerida. Latentse nakkuse taasägenemine on seoses esmasnakkuse kliinilise avaldumisvormi raskusega – mida raskemal kliinilisel kujul avaldus esmasnakkus, seda sagedamini tekib taasägenemine. HSV-1 etioloogiaga entsefaliidi patogeneetiline mehhanism ei ole detailideni selge: see, et viirused eeliskahjustavad frontaalsagara orbitaalpinda ja temporaalsagara mediaalpinda, viitab sellele, et viirused võivad levida limaskesta haistmisnärvilõpmetelt läbi sõelluu eesmisesse koljuauku. Ka kolmiknärvisõlmedes latentse olekus paiknevad viirused võivad taasaktiveeruda ja levida ajukelmeid innerveerivate närvide kaudu eesmisesse ja keskmisesse koljuauku. Loomkatsetes on selgunud, et närvisõlmedes sisaldab 1%-30% neuronitest HSV-1 DNA-d. Latentse olekus ei integreeru HSV-1 DNA peremeesraku genoomiga. Viirusegenoomi üks piirkondadest kodeerib latentseusega-seotud transkriptid, millede ühinemine soodustab peitunud viirusnakkuse kujunemist. Latentne HSV-1-nakkusprotsess reaktiveerub ultraviolettkiirguse, adrenaliini, hüpertermia ja psüühilise stressi mõjul. Loomkatsete tulemused viitavad sellele, et HSV-1 esmasnakkus pärsib hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste süsteemi talitlust.

#### *Haigusnähtud*

HSV-1 poolt põhjustatud kõige raskekujulisem tüsistus on entsefaliit, mille haigusnähtud viitavad viiruse paljunemisele ja põletikuprotsessile aju mediaalse temporaalsagara ja frontaalsagara orbitaalosa kahjustusele. HSV-1 nakkuse korral esineb üle 90%-l entsefaliidihaigetest seljaajuvedeliku valgu taseme tõus, kuid glükoosi tase on tavaliselt normaalne. HSV-1 liikvori-antikehad on avastatavad kaks-kolm nädalat pärast haigusnähtude ilmumist. Viirust on võimalik isoleerida ajubiopsia proovist ja lahangumaterjalist ning harva ka seljaajuvedelikust. Tundlik ja spetsiifiline on HSV-1 DNA määramine seljaajuvedelikus RT-PCR-ga, kuid haiguse algaasis võib selle tulemus olla negatiivne. HSV-1 DNA on identifitseeritud ka näonärvi paresisiga haigetel, kuid mehhanism, mille kaudu viirus kahjustab näonärvi, ei ole tuntud.

### *HSV-1 viirusenakkuse ravi*

HSV-1 etioloogiaga entsefaliidi raviks manustatakse täiskasvanutele intravenoosselt atsükloviiri 10 mg/kg või peroraalselt 400 mg kolm korda päevas iga kaheksa tunni järel 14-21 päeva jooksul.

### ***Herpes simplex-2 viirusenakkus***

#### *Viirusenakkuse kujunemine*

HSV-2 on avastatud terve inimese ristluunärvi ganglionist, kuid HSV-2 DNA ja HSV-2 viirusgenoomi ekspessiooni kohta latentse viirusnakkuse korral on vähe andmeid. Erinevalt HSV-1-st lokaliseerub HSV-2 latentne viirusnakkus nimme-ristлуу närvisõlmedes. HSV-2 viirusenakkus võib reaktiveeruda keskmiselt 18 korda aastas ja virooloogiliselt kontrollitud juhtudel püsib genitaalhaavand viirusevastase ravi mitterakendamisel keskmiselt 68 tundi (varieerumine 12-119 tundi) ning viirusevastase ravi rakendamisel keskmiselt 46 tundi (varieerumine 4-112 tundi); pärast haavandi kadumist võib viiruse eritumine kesta veel keskmiselt 49 tundi.

#### *Haigusnähud*

HSV-2 põhjustab suguelundite viirusenakkust, mille reaktiveerumine kulgeb küllalt sageli asümptomaatilisel. HSV-2 viirusenakkuse neuroloogiliste komplikatsioonidena võivad esineda aseptiline meningiit ja taastuva iseloomuga radikulopaatia. Immuunpuudulikkusega inimestel võib HSV-2 põhjustada müeliiti. HSV-2 etioloogiaga meningiidile võib eelneeda põletikuprotsess vaagna piirkonnas või valu ning vesikulaane lööve ja haavandid suguelundites. Küllalt sageli puudub HSV-2 etioloogiaga meningiidi haigetel anamneesis viide genitaal-herpesnakkusele. HSV-2 võib põhjustada ka halvaloomulist taastuva iseloomuga lümfotsütaarset meningiiti. HSV-2 etioloogiaga entsefaliiti esineb vastündinutel ja väikelastel ning harva ka immuunpuudulikkusega või immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel. Täiskasvanutel on HSV-2 etioloogiaga entsefaliit kliiniliselt sarnane HSV-1 etioloogiaga entsefaliidiga.

#### *HSV-2 viirusenakkuse ravi*

HSV-2 viirusenakkuse ravi on analoogne HSV-1 viirusenakkuse raviga.

#### *HSV-2 etioloogiaga neuropaatia*

HSV-2 võib põhjustada reaktiveerumise tagajärjel vöötohatise sarnase lööbe levimist piki nahavööndeid allpool vööpiirkonda (HSV-1 nakkuse reaktiveerumisel levib lööve kaelast ülalpool), millele tavaliselt eelneb palavikuga kulgev neuralgia.

### ***Herpes zoster'i viirusenakkus***

#### *Viirusenakkuse kujunemine*

Vöötohatise lööbe levimine piki nahavööndeid viitab sellele, et perifeerse närvisüsteemi ganglionides reaktiveerunud tuulerõugete-vöötohatise ehk *varicella-herpes zoster* (VHZ) viirus, liikudes piki närvitüvesid, jõuab nahani. Samas võib nii tuulerõugete, vöötohatise ja postherpeetilise neuralgia korral kui tervetel täiskasvanutel esineda VHZ-vireemia, millele viitab ka VHZ-viiruse esinemine mitmetes elundites. Tuulerõugete põdemise ajal on T-lümfotsüüdid ja ka mononukleaarsed rakud VHZ-ga nakatunud, mis omakorda soodustab viiruste levikut organismis. VHZ-viiruse DNA ja VHZ-spetsiifiliste valkude olemasolu mononukleaarsetes rakkudes (viimased nakatuvad ganglionist läbimineku ajal) viitab viirusnakkuse kulgemisele närvisõlmedes. Vaatamata VHZ-viiruse DNA esinemise tuvastamisele PCR ja nukleiinhappe hübriidiseerimise meetoditega, ei ole latentse nakkuse korral VHZ-viirust senini õnnestunud

närviganglionidest või neuronidest isoleerida. VHZ ja HSV-1 viirusenakkuste vahel on oluline erinevus – kui HSV-1 säilib latentsena kraniaalnärvide ganglionides, siis VHZ-viirusnakkus kulgeb latentses vormis nii kraniaalnärvides kui ka dorsaalnärvijuurtes ja autonoomse närvisüsteemi ganglionides enam kui 90%-l tervetest täiskasvanutest.

### *Haigusnähud*

VHZ-viirus kutsub esile tuulerõugete haigusnähud ning pärast ägedate haigusnähtude vaibumist säilib latentses olekus kraniaalnärvides, dorsaalnärvijuurtes ja autonoomse närvisüsteemi ganglionides. Aastate möödumisel, pärast VHZ-viiruse vastase spetsiifilise immuunsuse taseme langust, taastab VHZ-viirus oma aktiivsuse. Kliiniliselt avaldub see vöötohatise haigusnähtude tekkes eeskätt närvivalu ja tavaliselt ühe kuni kolme nahavööndiga piirduva lööbe ilmutumises keha igas piirkonnas. Sagedamini tekib vöötohatise lööve siiski rindkerel ja kolmiknärvil silmanärviharul innervatsioonialal. VHZ latentse viirusenakkuse reaktiveerumine VIII kraniaalnärvi ganglionides ja näonärvi genikulaar-ganglionis võib esile kutsuda nn. Ramsay-Hunt'i sündroomi ehk *Herpes zoster oticus*'e, mida iseloomustavad intensiivne kõrvavalu, püsiv või mööduv näonärvi halvatus, päevi või nädalaid püsiv peapööritus, püsiv või osaliselt taastuv kuulmiskaotus, villilise lööbe esinemine väliskulmekäigus piki näonärvi tundlikkuseharu. Nii VHZ latentse viirusenakkuse aktiveerumise kui Ramsay-Hunt'i sündroomi tekke riskirühmaks on sekundaarse immuunpuudulikkusega (pahaloomuliste kasvajatega, immuunpärssivat keemia- või kiiritusravi saavad ja HIV-nakkusega) isikud.

Paljudel vanemaealistel vöötohatise viirusenakkusega inimestel kestab postherpeetilise neuralgiaga kaasnev valu kuid ja aastaid, mis viitab latentselt kulgeva nakkusprotsessi olemasolule närviganglionides. VHZ-viirus võib verega levida ka ajuveresoontesse, kutsudes peamiselt immuunpuudulikkusega inimestel esile taastekkiva iseloomuga ühe- või mitmekordelise vaskulopaatia ajuarterites. Ühekordeline vaskulopaatia, mis tekib kontralateraalselt nädalaid või kuid pärast vöötohatise levikut kolmiknärvil innervatsioonialal, esineb peamiselt vanemaealistel inimestel ja see avaldub suurekordelise ajuinfarktina. Mitmekordelise vaskulopaatia korral esinevad peavalu, palavik, psüühilised hälbepildid ja kordelised ärajäämanähud; selle olemuseks on aju kotikaal- ja subkortikaalosa isheemilised ja hemorraagilised infarktid. Viroloogiliselt on võimalik kahjustatud ajuarterites tuvastada VHZ-viiruse DNA ja viirusantigeeni. Aktiivse nakkusprotsessi esinemist kinnitab liigvõrre VHZ-viiruse IgM ja IgG antikehade leid.

### *VHZ-viirusnakkuse ravi*

Ravi eesmärk on VHZ-viiruse paljunemise pärssimine närvikoes.

A. *Herpes zoster*'i ravi. Immuunpuudulikkuseta üle 50. aasta vanuste patsientide ravi alustatakse hiljemalt 72 tunni jooksul pärast lööbe ilmutumist: atsükloviiri manustatakse 800 mg viis korda päevas seitsme päeva jooksul, valatsükloviiri 1000 mg kolm korda päevas seitsme päeva jooksul või famtsükloviiri 250 või 500 mg kolm korda päevas. Kortikosteroidravi väärtus VHZ-viirusenakkuse korral on selles, et kortikosteroidid vähendavad põletikku ning leevendavad ja lühendavad valusündroomi kestvust.

B. Postherpeetilise neuralgia ravi. Postherpeetiliseks neuralgiaks loetakse valusündroomi, mis püsib pärast vöötohatise põdemist üle kolme kuu. Valusündroomi kõrvaldamiseks kasutatakse eeskätt tritsüklilisi antidepressante – amitriptüliini, nortriptüliini või gabapentiini ja pregabaliini. Lokaalselt manustatakse 5% lidokaiini või muid anesteetikume.

C. Vaskulopaatia ja müeliidi ravi. Immuunpuudulikkuseta patsientidele manustatakse atsükloviiri i/v 10-15 mg/kg iga 8 tunni tagant 10-14 päeva jooksul ja immuunpuudulikkusega patsientidele pikema aja jooksul. Juhul, kui ravi alustamisel võetud liigvõrre proovis ei tuvastata VHZ-viiruse DNA-d ja VHZ-viiruse antikehi, lõpetatakse viirusevastane ravi.

## ***Epstein-Barr'i viiruse nakkus***

### *Viiruse nakkuse kujunemine*

Epstein-Barr'i viirus (EBV) nakatab B- ja T-lümfotsüüte. EBV-ga on kokku puutunud üle 90% inimestest enne täiskasvanu ikka jõudmist. EBV paljuneb neelu limaskestas rakkudes ning ta levib sülje vahendusel. EBV esmasnakkuse tulemusena tekib tavaliselt infektsioosne mononukleoos, kuid EBV on etioloogiliseks teguriks ka ninaneelu kartsinoomi, Burkitt'i lümfoomi, Hodgkin'i lümfoomi ja immuunpuudulikkusega isikutele lümfo proliferatiivse haiguse tekkes. Närvisüsteemi tüsistusi esineb 1%-5% infektsioosse mononukleoosiga haigetel. Arvestades aga EB-viiruste ulatuslikku levikut, on nende esinemise sagedus tõenäoliselt suurem.

EB-viirus säilib latentses olekus B-lümfotsüütides. EBV latentsus jaguneb kolme liiki: 1) esimene tüüp on iseloomulik Burkitt'i lümfoomile, mille korral esineb ainult EBV-kodeeritud tuumaantigeeni (EBNA-1) ekspressioon; 2) teine tüüp on iseloomulik ninaneelu kartsinoomile, mille korral on lisaks EBNA-1-le ekspresseeritud ka rakumembraani latentsed valgud LMP-1, LMP-2A ja LMP-2B; 3) kolmas tüüp on iseloomulik immuunpuudulikkusega isikutele esinevale lümfo proliferatiivsele haigusele, mille korral on ekspresseeritud viis EBNA-t ja kolm LMP-d. EB-viiruse taasaktiveerumise täpne mehhanism ei ole selge.

### *EBV-nakkuse haigusnähtud*

EBV võib põhjustada aseptilist meningiiti, entsefalomüeloneuriiti ja neuriiti. EBV-neuropaatiad kaasnevad sageli oftalmopleegiaga, lumbosakraalse pleksopaatiaga ja sensoorse või autonoomse neuropaatiaga. Kuna EBV säilib latentsena B-lümfotsüütides, siis ainuüksi liikvori PCR-uuringu tulemuste kasutamisel tuleb närvisüsteemi haiguste etioloogiat ettevaatusega seostada EBV-ga, sest eelnevalt EBV-ga nakatunud patsientidel võib PCR tuvastada B-lümfotsüütides latentses olekus viibiva EBV DNA, kuigi tegelikult on tegemist hoopis teise etioloogilise teguri poolt põhjustatud haigusprotsessiga. Suurema diagnostilise väärtusega on EBV IgM või IgG antikehade esinemine liikvoris. EBV DNA kadumine liikvorist närvisüsteemi haiguse paranemisprotsessis enne leukotsüütide arvu langust liikvoris kinnitab seda, et neuroinfektsiooni põhjuseks oli EB-viiruse tungimine kesknärvisüsteemi. EBV etioloogiaga kesknärvisüsteemi lümfoomid esinevad harva immuunpuudulikkuseta inimestel, kuid immuunpuudulikkusega isikutele, sealhulgas transplantatsiooni järgse immuunpuudulikkuse foonil, võib EBV käivitada lümfo proliferatiivse protsessi.

### *EB-viiruse nakkuse ravi*

EB-viiruse nakkuse põhjuslik ravi puudub.

## ***Tsütomegaloviiruse nakkus***

### *Viiruse nakkuse kujunemine*

Tsütomegaloviiruse (CMV) genoom on kaks korda suurem kui teistel herpesviirustel ning ta kodeerib üle kaheksa geeni. Esmasnakkuse ajal paljuneb CMV leukotsüütides ja veresoonte endoteeli rakkudes, pärast seda säilib CMV latentses olekus luuüdi eelkäija-rakkudes ja müeloidrakkudes. CMV latentne viiruse nakkus võib taasaktiveeruda immuunpuudulikkuse korral, luuüdi eelkäija-rakkude diferentseerumise protsessis või allogeense transplantatsiooni järgselt.

### *Haigusnähtud*

CMV põhjustab närvisüsteemi haigusi peamiselt väikelastel kaasasündinud viiruse nakkuse tagajärjel. Kaasasündinud CMV-nakkus on peamiselt asümptomaatiline, kuid nendel lastel võib kujuneda kuulmiskaotus ja vaimne mahajäämus. Muudest neuroloogilistest tüsistustest esinevad lastel pisipeasus, krambivalmidus ja krambid ning hüpotoonia. Täiskasvanud

immuunpuudulikkuseta inimestel on kõige sagedamini esinevateks CMV-nakkuse neuroloogilisteks tüsistusteks Guillain-Barre sündroom ja brahiaal-pleksopaatia. CMV-etioloogiaga entsefaliiti võib esineda neeru- ja luuüdiretsipientidel ning HIV-tõve haigetel – entsefaliiti, müeliiti, retiniiti ja polüradikuliiti.

#### *CMV-nakkuse ravi*

Täiskasvanud antiretroviirusravi saavatel HIV-tõve haigetel kasutatakse CMV-nakkuse raviks intravenooset gantsükloviiri või foskarneti või nende preparaatide kombineeritud manustamist juhul, kui monoteraapia oli mitteefektiivne. CMV etioloogiaga polüradikulopaatia korral manustatakse kombineeritult gantsükloviiri ja foskarneti: gantsükloviiri i/v 5 mg/kg 12 tunni tagant 14-21 päeva jooksul (gantsükloviiri päevane peroraalne annus on 900 mg) ja/või foskarneti i/v 60 mg/kg 8 tunni tagant 14-21 päeva jooksul. Säilitusravina manustatakse gantsükloviiri i/v 5 mg/kg üks kord päevas või 6 mg/kg üks kord päevas 5-7 päeva jooksul või foskarneti i/v 90-120 mg/kg iga päev. Immuunpuudulikkusega patsiendid vajavad pikaajalist ravi.

### ***Inimese herpesviirus-6 nakkus***

#### *Viirusenakkuse kujunemine*

Inimese herpesviirus-6 (HHV-6) säilib latentses olekus makrofaagide-monotsüütide süsteemi rakkudes. HHV-6 DNA ja antigeeni on võimalik identifitseerida ajurakkudes, makrofaagides, veresoonte endoteeli rakkudes ja harva ka neuronites. HHV-6 pärsib närvide remüeliniseerumist. HHV-6 taasaktiveerub sageli immuunpuudulikkuse kujunemisel vanemaealistel inimestel..

#### *HHV-6 viirusenakkuse haigusnähtud*

HHV-6 on laste roseooli ehk roosatähnsuse põhjustaja. Kuna HHV-6 võib tungida ka kesknärvisüsteemi, siis võib ta põhjustada neuroloogilisi tüsistusi. Esmasnakkusena põhjustab HHV-6 ka luuüdi ja tüvirakkude transplantatsiooni järgset entsefaliiti. HHV-6 DNA on võimalik tuvastada ajurakkudes ja liikvoris. HHV-6 RNA ja viirusantikehade tiitrite tõusu liikvoris ja vereseerumis on tuvastatud mitmete närvisüsteemi haigustega, muuhulgas hulgakoldeskleroosi, patsientidel.

#### *HHV-6 viirusenakkuse ravi*

HHV-6 viirusenakkuse raviks kasutatakse gantsükloviiri ja foskarneti, kuid nende efektiivsuse kohta puuduvad kliiniliselt kontrollitud andmed: gantsükloviiri manustatakse i/v 5 mg/kg 12 tunni tagant 14-21 päeva jooksul; foskarneti manustatakse i/v 60 mg/kg 8 tunni tagant 14 päeva jooksul. Kasutatakse ka kombineeritud ravi nende preparaatidega.

### ***Inimese herpesviirus-7 nakkus***

Inimese herpesviirus-7 (HHV-7) on sarnane HHV-6-ga. HHV-7 toimel võib taasaktiveeruda latentne HHV-6 viirusenakkus. HHV-7 on elanike seas ulatuslikult levinud viirus, millega inimene nakatub esmakordselt lapsepõlves. HHV-7 viirusi on võimalik isoleerida T-lümfotsüütidest. HHV-7 etioloogiline tähtsus on kinnitatud entsefaliidi korral immuunpuudulikkuseta täiskasvanutel, meningiidi ja nägemisnärvide põletiku korral tüvirakkude retsipientidel ning lastel entsefaliidi ja krampide korral.

### ***Kaposi sarkoomiga seostuv herpesviirusenakkus***

Kaposi sarkoomiga seostuv herpesviirus (KSHV) ehk inimese herpesviirus-8 (HHV-8) on suhteliselt hiljuti avastatud herpesviirus, mis säilib latentses olekus B-lümfotsüütides. See viirus on

identifitseeritud HIV-tõve haigetel Kaposi sarkoomi rakkudes ning kahe B-rakulise lümfoproliferatiivse haiguse - primaarse efusioonilümfoomi ja multitsentrilise Castlemani tõve haigetel. HHV-8 geeni ekspressiooni tulemusena võib tekkida Kaposi sarkoom. Ei ole teada närvisüsteemi haigusi, mis oleksid põhjustatud KSH-viiruse poolt.

Kuulo Kutsar  
Epidemioloogianõunik