



Tervise
Arengu
Instituut

E-hepatiidi kliiniliste markerite leviku hindamine doonorite seas

Uuring

Tallinn 2023

E-hepatiidi kliiniliste markerite leviku hindamine doonorite seas

Täiendatud väljaanne, 03.05.2023

Uuring

Tatiana Kuznetsova, Julia Geller

Tervise Arengu Instituudi **missioon** on olla teaduspõhiste tervislike valikute kujundaja.

Soovin tänada Kristi Rüütli ja Sigrid Vorobjovi selgituste ja nõuannete eest, samuti Diana Moori proovi ja andmete kogumise eest.

Retsensent: Keiu Paapsi

Soovitav viide käesolevale väljaandele: Kuznetsova T., Geller J. E-hepatiidi kliiniliste markerite leviku hindamine doonorite seas. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.

ISBN 978-9949-666-32-4 (pdf)

Sisukord

Joonised	3
Tabelid.....	3
Lühendid	4
Lühikokkuvõte.....	4
Summary.....	4
Заключение.....	5
Sissejuhatus.....	6
1 Uuringu eesmärk ja metoodika	7
2 Tulemused.....	8
2.1 HEVi levimus vastavalt riskiteguritele	8
2.1.1 Sugu	8
2.1.2 Vanus.....	8
2.1.3 Reisimine	9
2.1.4 Loomadega kokkupuutumine.....	9
2.1.5 Töötlemata sealiha tarbimine	9
2.1.6 Puhastamata vesi.....	10
2.1.7 Pastöriseerimata piimatooted.....	10
2.1.8 Pesemata marjad ja juurviljad.....	10
3. Arutelu ja kokkuvõte.....	12
Järeldused	12
4. Lisa	13
Kasutatud kirjandus.....	17

Joonised

Joonis 1 HEV-vastaste antikehade tuvastamismäär erinevates vanuserühmades	8
---	---

Tabelid

Tabel 1. HEV-vastased antikehad meeste ja naiste seerumiproovides.....	8
Tabel 2. HEV-vastased antikehad reisijatel.....	9
Tabel 3. HEV-vastased antikehad kodu- ja/või metssigadega kokkupuutega isikutel	9
Tabel 4. HEV-vastased antikehad termiliselt töötlemata/toore sea-/metssealiha tarbijatel 10	
Tabel 5. HEV-vastased antikehad keetmata/filtreerimata kraanivee või looduslikest allikatest pärineva vee tarbijatel.....	10
Tabel 6. HEV-antikehad pastöriseerimata talupiimatoodete tarbijatel	10
Tabel 7. HEV-vastased antikehad pesemata marjade või juurviljade tarbijatel.....	11

Lühendid

ELISA	Immunoensüümmeetod
HEV	E-hepatiidi viirus
IgG	G-klassi immunoglobuliinid
IgM	M-klassi immunoglobuliinid
PCR	Polümeraasi ahelreaktsioon
RNA	Ribonukleiinhape
TAI	Tervise Arengu Instituut
VIO	Viroloogia ja immunoloogia osakond
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon

Lühikokkuvõte

E-hepatiidi viirust (HEV) peetakse praegu maailmas kõige levinumaks ägeda hepatiidi põhjustajaks. Selles töös on uuritud HEV-vastaste antikehade ja ribonukleiinhappe (RNA) olemasolu veredoonorite seerumites. 1002 seerumit koguti ajavahemikul 4.02.22–21.03.22 Põhja-Eesti Regionaalhaigla verekeskuses ning saadeti laboratoorsele uurimisele Tervise Arengu Instituudi viroloogia ja immunoloogia osakonda.

Uuringu tulemusel leiti E-hepatiidi viiruse vastased antikehad 48 (4,8%) doonori seerumis; neist 40 (4%) olid positiivsed HEV-vastaste G-klassi immunoglobuliinide (IgG) suhtes, mis viitas varasemale ehk läbipõetud nakkusele, 15 (1,5%) olid positiivsed M-klassi immunoglobuliinide (IgM) suhtes, mis on haiguse ägeda faasi näitaja, ning 7 doonoril tuvastati mõlema klassi antikehad. E-hepatiidi viiruse RNA-d ei tuvastatud üheski seerumis. Nakatumise riskiteguritena arvestati sugu, vanust, reisimist viimase kuue kuu jooksul, kokkupuudet sigade ja/või metssigadega viimase kuue kuu jooksul; termiliselt töötlemata/toore sea- või metsasealiha, keetmata/filtreerimata kraanivee või looduslikest allikatest pärit vee, pastöriseerimata talupiimatoodete ning pesemata marjade ja/või juurviljade tarbimist. Kuigi statistiliselt olulist vastavust vaadeldud riskitegurite ja E-hepatiidi-vastaste antikehade olemasolu vahel ei tuvastatud, on uuringu tulemustes siiski näha HEV-vastaste IgG levimuse tõusu vanemate inimeste seas.

HEV-vastaste IgM-antikehade olemasolu, mis viitab haiguse aktiivsele või ägedale faasile, võib viidata sellele, et haigus on doonoritel kulgenud asümptomaatiliselt, ning on oht selle edasikandumiseks vereülekande käigus. Viiruse RNA puudumine analüüsitud proovides ei anna ühemõttelist vastust küsimusele, kui vajalik on doonorivere rutiinne analüüs selle viiruse olemasolu suhtes. Täpsema pildi saamiseks E-hepatiidi levimusest doonorite seas on soovitatav teha kordusuuring suveperioodil kogutud proovidega, mil vaadeldavad riskitegurid võivad haigestumussagedust rohkem mõjutada.

Summary

Hepatitis E virus (HEV) is now considered the most common cause of acute hepatitis worldwide. In this work, we analyzed the content of hepatitis E antibodies and RNA in donor sera. 1002 sera were collected from 4.02.22 to 21.03.22 by the North Estonian Regional Hospital Blood Center and sent to for analysis the Virology and Immunology Department of the National Institute for Health Development.

According to the results of the study, antibodies to the HEV were found in 48 (4.8%) donor sera; of these, 40 (4%) were positive for anti-HEV IgG, indicating past infection, 15 (1.5%) were positive for anti-HEV IgM, which is a marker of the acute phase of the disease, and 7 donors had antibodies of both classes. HEV RNA was not detected in any serum. As risk factors for the disease, the following were considered: gender, age, travel in the last six months, contact with pigs and / or wild boars in the last six months, consumption of thermally unprocessed / raw pork or boar meat, unboiled/unfiltered tap water or water from natural sources, unpasteurized dairy products, and unwashed berries and/or fruits. There was no statistically significant correlation between the presence of anti-HEV antibodies and risk factors. At the same time, an increase in the proportion of anti-HEV IgG among older people was found.

The absence of hepatitis E virus RNA in the analyzed samples is not an unequivocal answer to the question of how necessary routine screening of donor blood for the presence of this virus is. The presence of anti-HEV IgM antibodies, indicating the active or acute phase of the disease, may indicate an asymptomatic course of the disease in donors and the possible transmission of the virus during further blood transfusion. To obtain a more accurate picture of the prevalence of hepatitis E among donors, it is desirable to conduct a repeat study on sera obtained during the summer, when the considered risk factors may have a greater influence on the incidence rate.

Заклучение

Вирус гепатита E (HEV) в настоящее время считается наиболее распространенной причиной острого гепатита во всем мире. В данной работе был проведен анализ содержания антител и РНК гепатита E в сыворотках доноров. 1002 сыворотки были собраны в период с 4.02.22 по 21.03.22 Северо-Эстонским региональным больничным центром крови и отправлены в Отдел вирусологии и иммунологии Национального института развития здоровья.

Согласно результатам исследования, антитела к вирусу гепатита E были обнаружены в 48 (4,8%) донорских сыворотках; из них 40 (4%) сывороток были положительными на анти-HEV IgG, что указывало на перенесенную инфекцию, 15 (1,5%) были положительными на анти-HEV IgM, что является маркером острой фазы заболевания, а 7 доноров имели антитела обоих классов. Ни в одной сыворотке не была обнаружена РНК вируса гепатита E. В качестве факторов риска заболевания рассматривались: пол, возраст, путешествия за последние полгода, контакт со свиньями и/или кабанами за последние полгода, употребление в пищу термически необработанного/сырого свиного или кабаньего мяса, некипячёной/нефильтрованной воды из крана или из природных источников, непастеризованных хуторских молочных продуктов и немых ягод и/или фруктов. Статически значимой корреляции между наличием антител к гепатиту E и факторами риска не выявлено. В то же время показано увеличение доли анти-HEV IgG среди людей старшего возраста.

Отсутствие РНК вируса гепатита E в анализируемых образцах не является однозначным ответом на вопрос о том, насколько необходим рутинный скрининг донорской крови на наличие этого вируса. Наличие антител HEV IgM, указывающих на активную или острую фазу заболевания, может свидетельствовать о бессимптомном течении заболевания у доноров и вероятной передаче вируса при дальнейшем переливании крови. Для того, чтобы получить более точную картину распространённости гепатита E среди доноров, желательно провести повторное исследование на сыворотках, полученных в летний период, когда рассматриваемые факторы риска могут оказать большее влияние на уровень заболеваемости.

Sissejuhatus

Lisaks tuntud ja laialt levinud A-, B- ja C-hepatiidile esineb Eestis ka E-hepatiiti, mis võib samuti põhjustada maksapõletikku [1]. HEVi peetakse kogu maailmas kõige levinumaks ägeda hepatiidi põhjustajaks. E-hepatiit kulgeb peamiselt asümptomaatiliselt. Haiguse sümptomaatilise kulgemise korral kestavad kliinilised ilmingud keskmiselt kaks kuni neli nädalat. Sümptomitest täheldatakse väsimust, palavikku, iiveldust, oksendamist, kõhuvalu, veidi suurenenud ja tundlikku maksa, kollast, tumedat uriini. IgM antikehad tekivad esimestel nädalatel pärast nakatumist ja kaovad 1,5-2 kuu pärast. IgG antikehad ilmnevad paar nädalat pärast nakatumist (keskmiselt 5 nädalat), haiguse perioodil nende tase tõuseb. Pärast taastumist võivad HEV-vastaste IgG väärtused üle normi püsida pikka aega (kuni mitu aastat). HEV on väike kestata positiivne üheaahelaline RNA-viirus. Viirusel esineb neli peamist genotüüpi (HEV1-HEV4): HEV1 ja HEV2 on leitud ainult inimestel, ning HEV3 ja HEV4 põhjustavad haigust nii inimestel kui ka mitut liiki imetajatel. Tavaliselt on haigus isetaanduv, kuid immuunpuudulikkusega inimestel võib tekkida püsiv krooniline haigus ja neil on oht tõsisemate maksatüsistuste tekkeks. Raseduse ajal suurendab E-hepatiiti nakatumine enneaegse sünnituse, surnultsündimise ning nii ema kui ka loote surma riski [2]. Madala sissetulekuga riikides toimub nakatumine peamiselt saastunud vee kaudu, arenenud riikides pigem toore sealiha söömisel või kokkupuutel viirust kandvate sigadega [3]. TAI varasemad uuringud on näidanud HEVi kõrget levimust Eesti kodu- ja metssigade seas, keda peetakse HEVi peamiseks reservuaariks [4]. Samuti on TAI varem hinnanud viirusvastaste antikehade olemasolu ja teinud HEVi genotüpeerimise erinevatesse riskirühmadesse kuuluva Eesti täiskasvanud elanikkonna seas (mitte-A, mitte-B, mitte-C-hepatiidi sümptomitega patsiendid, hemodialüüsiga ravitud patsiendid, tervishoiutöötajad, seafarmide töötajad, jahimehed, loomaarstid, kahtlustatava HEV-nakkusega patsiendid, narkootikumide süstivad inimesed) [4-6]. Peaaegu kõikides vaadeldud riskirühmades oli näha HEV-vastaste antikehade levimuse kasvu eaga ehk mida vanem on inimene, seda suurem on tõenäosus, et ta on HEV-nakkuse läbi põdenud. Kodusigade ja metssigade HEVi järjestuste geneetiline analüüs näitas, et need kõik kuulusid HEV3-genotüüpi. HEVi järjestused, mis saadi hemodialüüsi patsientidelt ja HEV-nakkuse kahtlusega patsientidelt, kuulusid vastavalt genotüüpi HEV1 ja HEV3. Eestis on registreeritud HEV-nakkust aastast 2013 ning keskmiselt haigestub kuni 10 inimest aastas.

Praegu pööratakse palju tähelepanu uuringutele, mis käsitlevad E-hepatiiti nakatumise riski vere-, selle produktide või muu organidoonorluse teel. Viiruse levik vereülekannde teel on kinnitatud Jaapanis, Prantsusmaal ning Inglismaal [3]. HEV-sõeluuringut veredoonorite seas peetakse praegu ainsaks tõhusaks vahendiks selliste juhtumite ennetamiseks. ELi 28 liikmesriigist on HEV RNA doonorite sõeluuringu kasutusele võtnud kaheksa riiki (Iirimaa, Ühendkuningriik, Prantsusmaa, Holland, Saksamaa, Hispaania, Austria, Luksemburg); kaks riiki otsustasid rutiinset sõeluuringut mitte kasutusele võtta (Taani, Rootsi); kuus riiki on läbi viinud annetatud vere eeluuringud, kuid pole veel lõplikku otsust langetanud (Itaalia, Poola, Portugal, Malta, Kreeka, Belgia) [7]. EL-i riikidest registreeriti kõrgeim HEV RNA esinemissagedus loovutatud veres Saksamaal, Prantsusmaal ja Hollandis. HEVi levimuse kohta Eesti doonorite seas andmed puuduvad.

1 Uuringu eesmärk ja metoodika

Uuringu eesmärk on tuvastada E-hepatiidi viirus asümptomaatiliste kandjate seas ning välja selgitada nakatumise esinemissagedust Eesti elanikkonnal. Selleks kaasati uuringusse 1000 vabatahtlikku vereloovutajat, kelle Verekeskuse rutiinanalüüsides jäänud verejäägid kasutati E-hepatiidi viirust kliiniliste näitajate (antikehad ja RNA) tuvastamiseks. Saadud andmeid saab kasutada selleks, et hinnata annetatud vere analüüsimise vajadust E-hepatiidi suhtes, vereülekande teel nakatumise vältimiseks.

Ajavahemikul 4.02.22–21.03.22 koguti Põhja-Eesti Regionaalhaigla Verekeskuses ja edastati TAI VIO osakonda 1002 doonori seerumiproovi ning anonüümselt täidetud küsimustikku (lisa 1, 2). Uuringus osalemine oli vabatahtlik, kõik seerumid võeti järjest kuni eelmääratud ehk 1000 proovi täitumiseni. Ankeedid ja vereproovid olid omavahel seostatud ühtse Verekeskuse poolt määratud isikustamata proovi koodiga. Saadud proovid ja küsimustikud olid numbriliselt kodeeritud vastavalt nende saabumise järjekorrale TAI laborisse ega olnud kuidagi seotud veredoonori isikuga (TAI inimuuringu eetikakomitee luba nr 970). Analüüsi eel hoiustati kõik proovid $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures ning pikaajaliseks hoiustamiseks säilitatakse neid $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures.

Kõiki proove analüüsiti HEV-vastaste IgG, HEV-vastaste IgM ja HEV RNA olemasolu suhtes, kasutades vastavalt CE-märgistust omavat kommertsiaalset ning laboratoorsete meditsiiniseadmete ELi turul heaks kiidetud ning valideeritud ELISA kitti (recomWell HEV IgM, recomWell HEV IgG; Mikrogen GmbH, Germany) ja reaalaaja PCR-i (üksikasjalikult kirjeldatud artiklis [4]). Reaalaaja PCR tulemuste hindamiseks rakendati WHO rahvusvahelist standardit (koodnumber 6329/10), meetodi tundlikkus oli 62,5 IU/ml.

Kui rääkida E-hepatiidi standardanalüüsist haiglates, siis tehakse esmalt kindlaks, kas on antikehad ja positiivse vastuse korral küsitakse mõnikord RNA analüüsi. Kui rääkida annetatud vere testimisest, siis reeglina EL riikides määratakse ainult RNA, kuna just RNA näitab viiruse olemasolu veres. Oma töös kasutasime mõlemat lähenemist tervikpildi saamiseks ning võimalusel haiguse ja riskitegurite vahelise seose leidmiseks.

Riskiteguriteks valiti sugu, vanus, reisimine, kokkupuude kodu- või metssigadega, töötlemata/toore sea-/metssealiha tarbimine, keetmata/filtreerimata kraanivett või looduslikest allikatest pärineva vee tarbimine, pastöriseerimata talupiimatoodete tarbimine ning pesemata marjade või juurviljade tarbimine. Iga riskitegurit analüüsiti eraldi. Seosed HEV antikehade olemasolu ja nende tegurite vahel määrati Yates' i korrektsiooniga hii-ruuttesti (χ^2) abil. *P*-väärtust $< 0,05$ peeti oluliseks.

2 Tulemused

Uuringus osales ning küsimustikule vastas 1002 veredoonorit. Neist 5 inimest ei avaldanud informatsiooni oma vanuse, 8 – soo, 30 – reisimise, 10 – kodu- või metssigadega kokkupuute, 7 – alaküpsetatud sealiha, 5 – töötlemata vee ning 13 – pastöriseerimata piimatoodete tarbimise kohta. Kuna üldtabel on väga mahukas, käesoleva raporti seda ei lisatud. Tulemused on esitatud koondkujul igale riskitegurile eraldi.

Uuritavate doonorite hulgas oli 466 naist ja 528 meest vanuses 18–64 aastat, keskmine vanus oli 38,8 ±10,3 aastat. E-hepatiidi antikehad tuvastati kokku 48 inimese proovides (4,8%), millest 40 (4%) proovi olid positiivsed HEV-vastaste IgG suhtes, mis tähendab läbipõetud nakkust, 15 (1,5%) olid positiivsed HEV-vastaste IgM suhtes, mis viitab aktiivsele nakkusele ehk haiguse ägeda faasile. 7 doonori proovides olid tuvastatud mõlema klassi antikehad. Ükski proov ei sisaldanud tuvastatavat HEV RNA-d.

2.1 HEVi levimus vastavalt riskiteguritele

2.1.1 Sugu

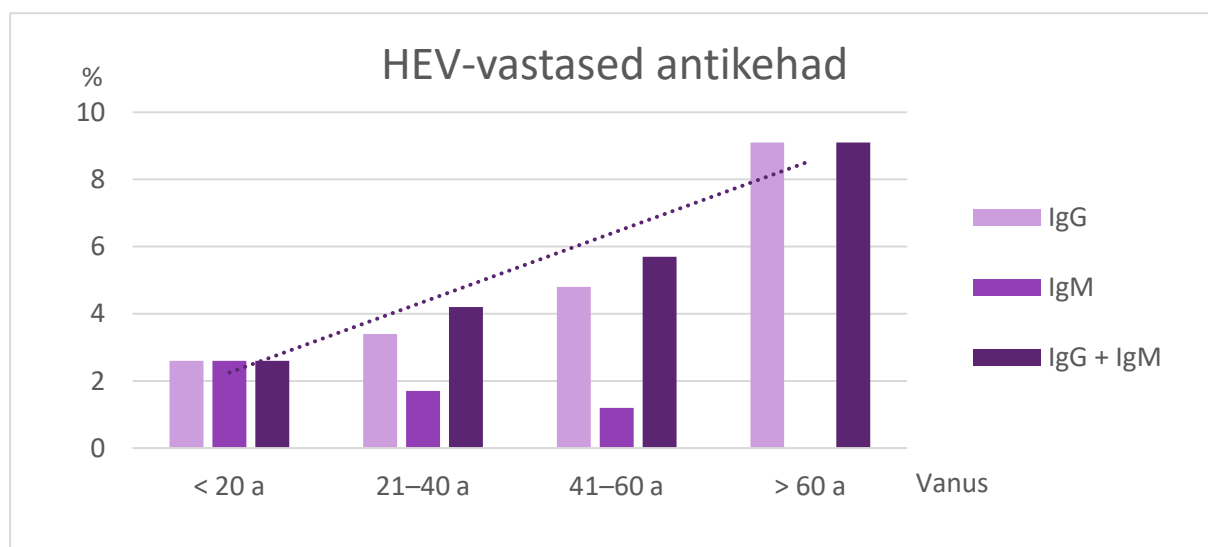
Statistiliselt olulist erinevust meeste ja naiste vahel antikehade esinemises ei olnud ($p > 0,05$): HEV-vastased antikehad leiti 4,5% meeste ja 4,9% naiste seerumiproovides (Tabel 1).

Tabel 1. HEV-vastased antikehad meeste ja naiste seerumiproovides

	Mees (<i>n</i> = 528)	Naine (<i>n</i> = 466)
HEV-vastased IgG	4,0%	4,1%
HEV-vastased IgM	1,5%	1,3%
HEV-vastased antikehad, kokku	4,5%	4,9%

2.1.2 Vanus

Vastavalt eale paigutati kõik proovid nelja rühma: „alla 20-aastased“ ($n = 38$), „21–40-aastased“ ($n = 530$), „41–60-aastased“ ($n = 418$), „üle 60-aastased“ ($n = 17$). HEV-vastaste antikehade levimus erinevates



Joonis 1 HEV-vastaste antikehade tuvastamismäär erinevates vanuserühmades

vanuserühmades on näidatud joonisel (Joonis 1). Tulemuste analüüs näitas suundumust HEV-vastaste IgG-antikehade levimuse kasvu suunas sõltuvalt vanusest. Samas võib aga HEV-vastaste Ig-positiivsete proovide kõrge osakaal üle 60-aastaste vanuserühmas olla ka seletatav väikese arvu proovidega selles rühmas. HEV-vastaste IgM levimus aga, vastupidi, vähenes sõltuvalt vanusest.

2.1.3 Reisimine

Vaadeldes seost E-hepatiidi antikehade esinemise ja teistesse riikidesse reisimise vahel, selgus, et E-hepatiidi antikehi esineb 4,4%-l reisijatest (Tabel 2). Samas leiti aga neil doonoritel, kes viimase poole aasta jooksul riigist ei olnud lahkunud E-hepatiidi antikehi 5,3%-l. Välisriike külastatud doonoritest avastati ägedale nakkusele viitavaid HEV-vastaseid IgM-antikehi Soomet (2 inimest), Küprost (1), Prantsusmaad (1) ning Hispaaniat ja Saksamaad (1) külastanutel. Statistiliselt siiski olulist tõeväärtust reisimise ja E-hepatiiti haigestumise vahel ei tuvastatud.

Tabel 2. HEV-vastased antikehad reisijatel

	Reisinud (n = 387)	Ei reisinud (n = 585)
HEV-vastased IgG	3,6%	4,4%
HEV-vastased IgM	1,3%	1,7%
HEV-antikehad, kokku	4,4%	5,3%

2.1.4 Loomadega kokkupuutumine

Järgmine riskitegur E-hepatiiti nakatumisel on kokkupuude kodu- või metssigadega, kuna neid loomi peetakse HEV-i peamiseks kandjaks looduses. E-hepatiidi-vastased antikehad tuvastati ainult ühel (4%) 26-st isikust, kes on küsimustikus märkinud loomadega otsest kokkupuudet viimase poole aasta jooksul. Nende isikute hulgas, kes otsesele kokkupuutele sigadega ei viidanud (n = 966), leiti HEV-vastaseid antikehi 39 doonoril (4%) (Tabel 3). Samuti ei leitud statistiliselt olulist erinevust nende kahe rühma vahel.

Tabel 3. HEV-vastased antikehad kodu- ja/või metssigadega kokkupuutega isikutel

	Kokkupuude (n = 26)	Kokkupuude puudub (n = 966)
HEV-vastased IgG	3,8%	4,0%
HEV-vastased IgM	3,8%	1,3%
HEV-vastased antikehad, kokku	3,8%	5,1%

2.1.5 Töötlemata sealiha tarbimine

Vaadeldes seost E-hepatiidi vastaste antikehade esinemise ja termiliselt töötlemata/toore sea-/metssealiha tarbimise vahel, selgus, et E-hepatiidi vastaseid antikehi esineb 7,5%-l tarbijatest (Tabel 4). Nendest doonoritest, kes küsimustiku vastustes alaküpsenud või toore sealiha tarbimist ei märkinud, leiti E-hepatiidi vastased antikehi 4,8%-l. Kuid statistiliselt ei osutunud see vahe oluliseks.

Tabel 4. HEV-vastased antikehad termiliselt töötlemata/toore sea-/metssealiha tarbijatel

	Tarbinud (n = 107)	Ei tarbinud (n = 888)
HEV-vastased IgG	6,5%	3,7%
HEV-vastased IgM	2,8%	1,4%
HEV-vastased antikehad, kokku	7,5%	4,6%

2.1.6 Puhastamata vesi

Doonoritest, kes tarbisid keetmata/filtreerimata kraanivett või looduslikest allikatest pärineva vett, leiti 4,8%-l HEV-vastased antikehad (Tabel 5). Kuid nende seast, kes on küsimustikus vastanud, et nad töötlemata/filtreerimata vett joogiks ei tarbi, leiti E-hepatiidi vastaseid antikehi 5,3%-l. Keetmata/filtreerimata vee tarbimise ja E-hepatiiti haigestumise vahel ei olnud statistiliselt olulist seost.

Tabel 5. HEV-vastased antikehad keetmata/filtreerimata kraanivee või looduslikest allikatest pärineva vee tarbijatel

	Tarbinud (n = 750)	Ei tarbinud (n = 247)
HEV-vastased IgG	3,9%	4,5%
HEV-vastased IgM	1,3%	2,0%
HEV-vastased antikehad, kokku	4,8%	5,3%

2.1.7 Pastöriseerimata piimatooted

Vaadeldes seost E-hepatiidi vastaste antikehade esinemise ja pastöriseerimata talupiimatoodete tarbimise vahel, selgus, et E-hepatiidi vastaseid antikehi esines 5,9%-l tarbijatest (Tabel 6). Nendest doonoritest, kes ei tarbinud selliseid tooteid (söök-jook) leiti E-hepatiidi vastaseid antikehi 7%-l. Statistiliselt olulist erinevust ei leitud.

Tabel 6. HEV-antikehad pastöriseerimata talupiimatoodete tarbijatel

	Tarbinud (n = 85)	Ei tarbinud (n = 904)
HEV-vastased IgG	5,9%	3,9%
HEV-vastased IgM	1,2%	1,4%
HEV-vastased antikehad, kokku	5,9%	7,0%

2.1.8 Pesemata marjad ja juurviljad

Doonoritest, kes on märkinud pesemata marjade või juurviljade tarbimise, leiti 7 %-l HEV-vastased antikehad (Tabel 7). Nendest doonoritest, kes vastasid, et nad pesevad alati marju või juurvilju enne tarbimist, leiti E-hepatiidi vastaseid antikehi 5,9%-l. Seega, selline väike vahe ei näidanud samuti statistiliselt olulist seost pesemata marjade või juurviljade tarbimise ja E-hepatiiti haigestumise vahel.

Tabel 7. HEV-vastased antikehad pesemata marjade või juurviljade tarbijatel

	Tarbinud (n = 755)	Ei tarbinud (n = 247)
HEV-vastased IgG	3,9%	5,9%
HEV-vastased IgM	1,4%	1,2%
HEV-vastased antikehad, kokku	7,0%	5,9%

3. Arutelu ja kokkuvõte

HEV-nakkus on tänapäeval levinud endeemilistest piirkondadest väljapoole ja seda esineb üle maailma. Peamiseks nakatumisviisiks, mis põhjustab elanikkonnal enamiku HEV-nakkusi, peetakse alimentaaarsel teel ehk saastunud vee- ja toidu tarbimise kaudu nakatumist. Siiski on teada, et väike, kuid märkimisväärne osa HEVi levikust toimub ka vereülekanne kaudu [3]. Kuna Euroopa Liidus puuduvad ühtsed reeglid, mis reguleeriksid veredonorite sõeluuringut E-hepatiidi suhtes, panevad iga riigi vereteenistused paika oma reeglid, mis lähtuvad protsessi logistilisest, majanduslikust ja eetilise keerukusest. HEV-nakkuse molekulaarse diagnoosimise „kuldstandard“ on HEV RNA otsene määramine verest, väljaheitest või muudest kehavedelikest. HEV RNA on tuvastatav ning viiruskoormus on numbriliselt määratav nukleiinhappeanalüüsi (NAT) abil. Samal ajal puudub universaalne standardlahend, mille alusel valida individuaalse doonorluse (ID)-NAT-i või minipool-(MP)-NAT-protokollide vahel, mistõttu on praktika erinevates laborites üle maailma väga erinev.

Lisaks eelmainitule on praegu kahte tüüpi HEV-sõeluuringu strateegiaid: universaalne ning selektiivne sõeluuring. Universaalsed sõeluuringud ehk kõikide veredonorite testimine on kasutusel näiteks Iirimaa, Inglismaal ja Hollandis. Selektiivse sõeluuringu strateegia on testida ainult seda osa annetatud verest, mis on ette nähtud patsientidele, kellel esineb kõrge risk HEViga seotud tüsistuste tekkimiseks. Sellist viisi on kasutatud Prantsusmaal, Austrias ja Luksemburgis. Kuigi selektiivne sõelumisstrateegia tundub kuluefektiivsem kui universaalne sõelumisstrateegia, võib praktikas selle tõhus rakendamine olla tunduvalt keerulisem.

Käesoleva uuringu tulemused näitavad, et HEV RNA määramine võib olla seotud raskustega. RNA eksisteerib patsiendi kehas teatud ja üsna lühikest aega (ägeda faasi ajal maksimaalselt kuu aega). Kokku leidsime 15 doonorit, kellel kahtlustatakse haiguse ägedat faasi (IgM tase üle läve). Ilmselt oli haigus selles faasis, kus antikehad on alles, kuid viiruse RNA veres puudub ehk vireemia on läbi.

Selle esmauuringu tulemused ei viita otseselt doonorivere testimise hädavajalikkusele, kuid näitab samas, et HEVi nakatumise oht doonorivere kaudu on siiski olemas. Optimaalse ülevaate saamiseks on tarvis korrata sama ülesehitusega uuringut soojemate kuude jooksul kogutud doonoriproovidega, kuna suvisel hooajal suureneb oht nakatuda E-hepatiiti alatöödeldud lihatoode, pesemata marjade ja juurviljade tarbimisel ning kõrgema nakatumisriskiga riikidesse reisimisel.

Järeldused

1. E-hepatiidi vastaseid antikehi avastati 4,8%-l doonoritest, 1,5% doonoritest esines vereloovutamise ajal nakkuse äge faas.
2. Uuritud riskitegurite ja E-hepatiidi vastaste antikehade esinemise vahel statistiliselt olulist seost ei leitud.
3. HEV RNA puudumine analüüsitud proovides ei viita hädavajalikkusele skriinida doonoriverd nimetatud viiruse olemasolu kohta. Samas tuvastati aga aktiivsele ehk ägedale faasile viitavaid IgM-antikehi, mis näitab ilmselt haiguse asümptomaatilist kulgu doonoritel, ent ka doonorivere saajate E-hepatiiti nakatumise võimalikkust
4. Täpsema ülevaate saamiseks E-hepatiidi levimuse kohta doonorite seas on soovitatav teha kordusuuring suvel saadud seerumitega, mil riskitegurid (alatöödeldud lihatoode, pesemata marjade ja juurviljade tarbimine ning kõrgema nakatumisriskiga maadesse reisimine) võivad haigestumussagedust rohkem mõjutada.

4. Lisa

Lisa 1 Nõusoleku vorm uuringus osalemiseks (eesti keeles)

NÕUSOLEKU VORM UURINGUS OSALEMISEKS

Uuringu nimetus: *E-hepatiidi kliiniliste markerite leviku hindamine doonorite seas*

Hea uuringus osaleja!

Põhja-Eesti Regionaalhaigla verekeskus koos Tervise Arengu Instituudiga (TAI) kutsub teid osalema uuringus E-hepatiidi kliiniliste markerite olemasolu kohta doonorite veres. Enne kui otsustate, kas soovite uuringus osaleda, lugege läbi all olev tekst, kus on välja toodud informatsioon uurimustöö eesmärgi, läbiviijate, kasutatava meetodika, andmete kasutamise ning säilitamise aja kohta

Eesmärk

Lisaks tuntud ja laialt levinud A-, B- ja C-hepatiidile Eestis esineb ka E-hepatiiti, mis võib maksapõletikku põhjustada. Madala sissetulekuga riikides edastatakse E-hepatiidi viirus peamiselt saastunud vee kaudu, kuid arenenud riikides võib levida ka toore sealiha söömisel või viirust kandvate sigadega kokkupuutel. Uuringu eesmärk on tuvastada E-hepatiidiviirus asümptomaatiliste kandjate seas ning välja selgitada nakatumise esinemissagedust Eesti elanikkonnal. Saadud andmeid saab kasutada selleks, et hinnata annetatud vere skriinimise vajadust E-hepatiidi suhtes, vereülekanne teel nakatumise vältimiseks.

Läbiviijad

Uuringut viivad läbi TAI viroloogia ja immunoloogia osakonna teadlased. Antud uuringule on andnud kooskõlastuse TAI inimuuringute eetikakomitee. Uurimistööd rahastab Eesti Teadusagentuur. Kontakti, kelle poole vajadusel pöörduda, leiate lehe lõpust.

Metoodika

Uuringus osalemiseks peate täitma uuringu küsimustiku, mis võtab aega umbes 5-10 minutit. Küsimustikus palutakse Teil anda teavet soo, vanuse, toitumisharjumuste ja reisimise kohta viimase kuue kuu jooksul. Seejärel saadetakse väike osa Teie annetatud verest Tervise Arengu Instituuti ja seal kontrollitakse E-hepatiidi kliiniliste markerite suhtes. Juhul kui Teie analüüsitulemus osutub positiivseks ja Teie soovite sellest teada saada, siis palun lisage antud vormi lõppu oma e-posti aadress. Uuringus osalemine on vabatahtlik ja Te võite katkestada vereproovi andmise ajal Verekeskuses kohapeal olles või andes oma osalemisest keeldumise soovist meile e-posti teel (ainult juhul, kui olete oma e-posti aadressi nõusolekuvormis märkinud). Siiski, kui Te ei anna meile oma e-posti aadressi, puudub meil hiljem võimalus Teid tuvastada Teie analüüsitulemustest Teile teadaandmiseks või Teie osalemisest keeldumissoovist arvestamiseks.

Meie hinnangul uuringus osalemisega kahju ei kaasne, sest kasutatakse doonoritelt rutiinselt võetava vere jääki. Uuringus osalemise kasuks võib pidada võimalust saada teada oma E-hepatiidi analüüsi tulemused. Juhul, kui need osutuvad positiivseks, viitab see võimalusele, et olete E-hepatiiti läbi põdenud või Teil on asümptomaatiline E-hepatiit. See on tavaliselt kerge haigus. Seedetrakti kaebuste korral soovitame pöörduda oma perearsti poole.

Andmete töötlemine

Uuringu küsimustikud ja vereproovid märgistatakse järjekorranumbriga. Teie nime ja isikukoodi nendele ei kirjutata ja TAIsse ei edastata. Uuringu küsimustikust saadud andmed sisestatakse TAIsse elektroonilisse andmebaasi, mida säilitatakse TAI turvatud serveris piiratud ligipääsuga kaustas ning need on ligipääsetavad vaid vastutavale uurijale. Need andmed on anonüümsed ega võimalda Teie isikut tuvastada. Juhul, kui annate oma e-posti aadressi, siis seda infot säilitatakse eraldi failis, lahus uuringu muudest andmetest ja analüüside tulemustest. Kõik paberandjal materjalid ja e-posti aadressid hävitatakse koheselt, kui analüüside tulemused on edastatud.

Uuringu tulemused avaldatakse üldistatult. Kui Teil tekivad uuringuga seotud andmekaitset ja isikuandmete töötlemist puudutavad küsimused, saatke need kontaktisikule.

Kelle poole pöörduda, kui Teil tekib uuringu kohta küsimusi:
Tatiana Kuznetsova, TAI viroloogia ja immunoloogia teadur,
uuringu vastutav uurija tatiana.kuznetsova@tai.ee

Käesolevale küsimustiku täitades kinnitan, et olen nõus vabatahtlikult osalema ja nõustun oma andmete töötlemisega selles nõusolekuvormis kirjeldatud viisil.

Uuringus osalemise küsimustik (täitma trükitähedega):

1. Teie sugu: M N Ei soovi avaldada
2. Teie vanus:
3. Milliseid riike olete viimase kuue kuu jooksul külastanud? _____

4. Kas olete viimase poole aasta jooksul sigadega kokku puutunud (sh kontaktne loomaaed, talu külastamine jne)? _____
5. Kas Te sööte termiliselt töötlemata/toorest sealiha/metssealiha?
(nt hakkliha, mettbrötchen) _____
6. Kas Te joote keetmata/filtreerimata kraani- või looduslikest allikatest vett (sh kaev, jõgi, oja jne)? _____
7. Kas Te tarvitate pastöriseerimata talu piimatooteid? (kui jah, siis täpsustage milliseid)

8. Kas Te sööte pesemata marju või juurvilju?
 mitte kunagi
 vahel juhtub
 regulaarselt
täpsustage _____
9. Kui tuvastame E-hepatiidi kliinilisi markereid, kas nõustute, et Teid teavitatakse meili teel? (kui jah, siis märkige oma e-postiaadress)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Kuupäev _____

Proovikood:

(täidab Verekeskus)

Informeeritud nõusoleku võtnud isiku nimi _____

Kuupäev _____

Allkiri _____

ФОРМА СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Название исследования: ***Оценка распространенности клинических маркеров гепатита E среди доноров***

Дорогой участник исследования!

Центр крови Северо-Эстонской региональной больницы совместно с Институтом развития здоровья (Tervise Arengu Instituut - TAI) приглашает вас принять участие в исследовании наличия клинических маркеров гепатита E в крови доноров. Прежде чем решить, хотите ли вы участвовать в исследовании, прочтите текст ниже, в котором представлена информация о цели исследования, исполнителях, используемой методологии, обработке данных и сроках хранения материалов.

Цель

Помимо хорошо известных и широко распространенных в Эстонии вирусов гепатита A, B и C, существует также вирус гепатита E, который может служить причиной поражения печени. В странах с низким уровнем дохода вирус гепатита E передается в основном через загрязненную воду, в развитых странах он также может передаваться при употреблении в пищу сырой свинины или при контакте со свиньями, являющимися носителями вируса. Целью исследования является выявление вируса гепатита E среди бессимптомных носителей и определение заболеваемости среди населения Эстонии. Полученные данные могут быть использованы для оценки необходимости проверки донорской крови на гепатит E для предотвращения передачи вируса при переливании крови.

Исполнители

Исследование проводится сотрудниками отделения вирусологии и иммунологии TAI и было одобрено Этическим Комитетом TAI. Исследование финансируется Эстонским исследовательским агентством. Контактное лицо, к которому можно обратиться в случае возникновения вопросов, указано в нижней части страницы.

Методология

Для участия в исследовании вы должны заполнить короткую анкету (примерно 5-10 минут). В анкете просим вас предоставить информацию о поле, возрасте, привычках в еде и поездках за последние шесть месяцев. Из сданной вами донорской крови будет взята небольшая часть, которая будет отправлена в TAI для проверки наличия клинических маркеров гепатита E. Если результат этой проверки будет позитивным, и вы желаете об этом узнать, укажите, пожалуйста, свой адрес электронной почты в конце этой формы. Участие в исследовании является добровольным, и вы можете отказаться либо непосредственно на месте во время сдачи крови, либо по электронной почте, если вы её напишете. В случае, если вы не предоставите нам свой адрес электронной почты, мы не сможем идентифицировать вас позже, чтобы проинформировать вас о результатах вашего анализа или рассмотреть ваш отказ от участия.

Согласно нашей оценке, участие в исследовании безвредно. Для проверки на наличие маркеров гепатита E используется небольшая часть донорской крови. Участие в исследовании можно рассматривать как возможность узнать результат вашего теста на гепатит E. Положительный результат может означать перенесённое заболевание или бессимптомное течение. Обычно это легкое заболевание. В случае жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуем проконсультироваться с семейным врачом.

Обработка данных

Анкеты и образцы крови получают серийный номер. Ваше имя и личный идентификационный код не будут указаны на них и не будут переданы в TAI. Данные, полученные из анкеты исследования, будут внесены в электронную базу данных, которая хранится в папке с ограниченным доступом на защищенном сервере TAI и доступна только ответственному исследователю. Эта информация анонимна и не позволяет нам идентифицировать вас. Если вы укажете свой адрес электронной почты, эта информация будет храниться в отдельном файле, отдельно от других данных опроса и результатов анализа. Все бумажные материалы и адреса электронной почты будут уничтожены, как только результаты анализов будут представлены участникам исследования. Результаты исследования будут опубликованы в обобщенном виде.

Kasutatud kirjandus

1. Prükk, T.P., S.; Pihlak, R., Äge E-viirushepatiit. *Haigusjuhu kirjeldus*. Eesti Arst, 2013. **92**(10): p. 587-589.
2. Kamar, N., et al., *Hepatitis E virus infection*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17086.
3. Bi, H., et al., *Hepatitis E virus and blood transfusion safety*. Epidemiol Infect, 2020. **148**: p. e158.
4. Ivanova, A., et al., *Hepatitis E Virus in Domestic Pigs, Wild Boars, Pig Farm Workers, and Hunters in Estonia*. Food Environ Virol, 2015. **7**(4): p. 403-12.
5. Lassen, B., et al., *Prevalence of Antibodies Against Hepatitis E Virus in Veterinarians in Estonia*. Vector Borne Zoonotic Dis, 2017. **17**(11): p. 773-776.
6. Kuznetsova, T.V., et al., *Hepatitis E virus infection in different groups of Estonian patients and people who inject drugs*. J Clin Virol, 2018. **104**: p. 5-10.
7. Boland, F., et al., *Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union*. Transfus Med Hemother, 2019. **46**(2): p. 95-103.



Kontakt

Tervise Arengu Instituut
info ja andmepäringud tai@tai.ee
www.tai.ee

Tervisestatistika Eestis

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas: statistika.tai.ee
Statistikaameti andmebaas: andmebaas.stat.ee

Rahvusvahelised tervisestatistika andmebaasid

Euroopa Liidu statistika Eurostat andmebaasis: ec.europa.eu/eurostat
Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmebaas: who.int/data
Majandusliku Koostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) andmebaas: stats.oecd.org