

Erkinio encefalito epidemiologija, klinikiniai požymiai, diagnostika ir vakcinacija: literatūros apžvalga

G. Navickaitė*

R. Mineikytė*

J. Valaikienė**

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto
Klinikinės medicinos instituto
Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras*

Santrauka. Pastaruosius metus registruojamas didėjantis erkinio encefalito (EE) susirgimų skaičius ir stebimas erkinio encefalito viruso (EEV) plitimas į naujas teritorijas. Priežastys šiai pasaulinei tendencijai – populiarėjantis poilsis gamtoje, augantys turistų srautai į aukštos rizikos zonas, taip pat gerėjanti EE diagnostika. Lietuva yra viena iš kelių Europos šalių, kuriose užfiksuojama daugiausia EE atvejų. 2016 m. Lietuvoje registruota dvigubai daugiau EE atvejų nei 2015 m. EEV žmonėms gali sukelti sunkių neurologinių simptomų ir liekamųjų reiškinių. Diagnostiką sunkina specifinių simptomų nebuvimas ir didelės dalies susirgimų asimptominė eiga. Vienintelis užtikrintas EE prevencijos būdas – vakcina. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti EEV paplitimą, potipius, pagrindinius šeiminius ir jų tipus, viruso sukeltus klinikinius požymius, komplikacijas, EE diagnostiką, gydymą ir vakcinaciją.

Raktažodžiai: erkinis encefalitas, erkinio encefalito virusas, klinika, diagnostika, vakcinacija.

ĮVADAS

Erkių pernešamos ligos yra didėjanti visuomenės sveikatos problema. Yra žinoma, kad erkės gali pernešti iki 16 skirtingų infekcinių sukėlėjų [1]. Erkinis encefalitas (EE) yra viena iš svarbiausių virusinių žmogaus centrinės nervų sistemos infekcijų, kurią sukelia erkinio encefalito virusas (EEV). Žmonėms dažniau keliaujant, EE tapo globalia problema. Todėl, įtariant centrinės nervų sistemos infekciją, EE turi būti įtrauktas į diferencinę diagnostiką ne tik asmenims, gyvenantiems endeminėse zonose, bet ir keliausiams į didesnės rizikos regionus. Rizika susirgti EE kelionės metu priklauso nuo sezono, apsaugos priemonių naudojimosi, nepasterizuoto pieno produktų vartojimo [2]. Nors ligos prevencijai yra sukurtos efektyvios ir saugios vakcinos, pastaraisiais dešimtmečiais stebimas didelis sergamumo padidėjimas visame pasaulyje, ypač Lietuvoje [3]. 2016 m. sergamumas EE Lietuvoje beveik padvigubė-

jo – 2016 m. užfiksuoti 633, o 2015 m. – 336 atvejai [4]. Lietuva yra endeminis erkių platinamų ligų regionas dėl didelio miškingumo (trečdalį Lietuvos teritorijos sudaro miškai), didėjančio nedirbamų žemių ploto ir erkėms veisintis palankių klimato sąlygų [5].

EPIDEMIOLOGIJA

EEV priklauso *Flavivirus* genčiai, *Flaviviridae* šeimai. Erkių pernešami ir žmogui pavojingi virusai yra dar vadinami tibovirusais (angl. *tick borne virus*). Virusai, tokie kaip Omsko hemoraginės karštinės virusas Sibire, Kyasanuro Foresto ligos virusas Indijoje, Alkhurma virusas Saudo Arabijoje, yra giminingi EEV. Loupingo ligos virusu Jungtinėje Karalystėje užsikrečia avys, tačiau registruoti panašūs į EE susirgimai žmonėms, dirbantiems su virusu užkrėstais gyvūnais (laborantams, veterinarams, mėsininkams). Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Rusijoje pastaruoju metu ėmė daugėti Powasano viruso sukeltų susirgimų [6]. Pirmą kartą EEV buvo išskirtas 1937 m. [6]. EEV išgyventi reikalingi du skirtingi šeiminkai – erkės ir stuburiniai gyvūnai. Užsikrėtusios erkės perduoda virusą sveikoms erkėms ir stuburiniams gyvūnams, kurie reikalingi užkrėsti EEV sveikas erkes jų maitinimosi metu [7].

Adresas:

*Gintarė Navickaitė
Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
El. paštas navickaitegintare@yahoo.com*

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Erkės – idealus šeimininkas įvairiems patogenams, kadangi šie nariuotakojai neturi virškinimo fermentų, dėl kurių žūtų daugelis bakterijų ir virusų [8]. Erkių seilėse gausu antikrešuminių fermentų, imuninę reakciją reguliuojančių baltymų, vietinių anestetikų ir specifinių medžiagų, leidžiančių erkei prisitvirtinti prie šeimininko. Būtent dėl šių ypatybių net iki 62 % EE užsikrėtusių žmonių nepastebi erkės įkandimo, o daugiau nei 90 % atvejų užsikrečiama gamtoje.

Erkių gyvenimo trukmė svyruoja nuo 2 iki 6 m., gyvenimo ciklas susideda iš keturių stadijų: kiaušinėlio, lervos, nimfos ir suaugusios erkės. Kiekvienos stadijos metu (pradedant lervos stadija) erkė bent kartą turi sėkmingai pasiimti kraują [9].

Daugiau nei 300 skirtingų gyvūnų rūšių gali būti EEV nešiotojais, įskaitant laukinius ir naminius žinduolius, paukščius ir roplius [7]. Pagrindiniai EEV šeimininkai yra graužikai. Taip pat dažnai virusas perduodamas erkėms iš ežių, kurmių, lapių, elnių, avių ir ožkų [10]. EEV šeimininkai skirstomi į rezervuarinius (smulkieji graužikai), indikatorinius (didesni stuburiniai, ežiai, kurmiai) ir atsitiktinius [8]. Būtent graužikai dėl ilgos ir didelės viremijos yra pagrindiniai rezervuariniai EEV šeimininkai, platinantys EEV vireminiu būdu. Indikatoriniai šeimininkai dažniausiai neperduoda viruso sveikoms erkėms vireminiu būdu – jie palaiko viruso cirkuliaciją ir prisideda prie EEV plitimo nuo vienos erkės kitai nevireminiu būdu, kai infekuota ir sveika erkė maitinasi šalia – to paties stuburinio krauju. Prie atsitiktinių šeimininkų priskiriami žmonės, kadangi jie nedaro reikšmingos įtakos viruso plitimui (tiek vireminiu, tiek nevireminiu būdu). Žmogus dažniausiai EEV užsikrečia nuo erkės įkandimo, rečiau – per EEV užkrėstą ir neapdorotą indikatorinių šeimininkų pieną [11]. Erkė gali užsikrėsti EEV ir užkrėsti juo kitus gyvūnus būdama bet kurioje stadijoje, tačiau dažniausiai užkratas įgaunamas ir platinamas lervos ar nimfos stadijoje [10]. Europoje erkių aktyvumo pikai stebimi gegužės–birželio ir rugsėjo–spalio mėnesiais [12].

EEV yra skirstomas į tris potipius – Europos, Sibiro ir Tolimųjų Rytų. Tyrimais nustatyta, kad Sibiro ir Tolimųjų Rytų potipiai tarpusavyje yra filogenetiškai artimesni, lyginant su Europos potipiu [13]. Pagrindinės EE platinančių erkių rūšys yra *Ixodes ricinus* (platina Europos potipį) ir *Ixodes persulcatus* (platina Sibiro ir Tolimųjų Rytų potipius). Atskirai paminėtina *Ixodes ovatus* rūšis, kuri platina EEV Hokaido saloje, Japonijoje [10]. Geografiškai *I. ricinus* paplitusi didelėje dalyje Europos ir Šiaurės Afrikoje, *I. persulcatus* – Eurazijoje (pradedant Baltijos šalimis ir Suomija, tęsiant iki tolimiausių Rusijos sričių ir Japonijos).

2015 m. duomenimis, pasaulyje kasmet vidutiniškai nustatoma tarp 10 000 ir 12 000 EE klinikinių atvejų, iš kurių vidutiniškai 3 000 aptinkami Europoje [9]. Stebima didėjanti EE susirgimų tendencija. Tam yra galimos kelios pagrindinės priežastys – pagerėjusi EE diagnostika, aktyvesnis ligos atvejų fiksavimas, populiarėjantis poilsis gamtoje ir erkėms palankesnis klimatas. Manoma, kad būtent dėl klimato kaitos itin padaugėjo registruotų EE atvejų

Skandinavijoje [11]. Lietuvoje sergamumas EE 2016 m. padidėjo iki 22,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų per metus. Apskaičiuota, kad vidutinis pastarųjų 5 metų EE sergamumas Lietuvoje siekia 15,8 atvejo 100 tūkst. gyventojų per metus [4].

KLINIKA

70–95 % Europos EEV sukeltų infekcijų yra arba subklinikinės, arba asimptominės. Analogiškai, 98 % Sibiro EEV sukeltų infekcijų yra asimptominės ir tik 2 % sukelia EE [14]. EEV infekavus žmogaus organizmą, susirgti EE gali visų amžiaus grupių atstovai, tačiau sirgti sunkesne ligos forma yra labiau tikėtina vyresnio amžiaus žmonėms [9]. Tyrimai taip pat rodo, kad EE dažnai nedidina diagnozuojamas vaikams dėl neišreikštų simptomų [15].

Kadangi EE gali būti dviejų fazių, klinikiniai požymiai skiriasi priklausomai nuo fazės. Inkubacinis periodas dažniausiai svyruoja tarp 7 ir 14 dienų, tačiau retais atvejais gali svyruoti tarp 2 ir 28 dienų. Jei EEV į žmogaus organizmą patenka ne erkės įkandimo metu, o per užkrėstą pieną, inkubacinis periodas sutrumpėja iki 3–4 dienų [16].

Dviejų fazių klinikinė eiga yra būdinga 72–87 % pacientų, sergančių simptominiu EE, kurį sukėlė Europos viruso potipis. Atitinkamai, Sibiro ir Tolimųjų Rytų potipiai dviejų fazių EE sukelia 21 % ir 3–8 % ligonių [17]. Vidutinė pirmosios EE fazės trukmė yra 5 dienos, po kurios seka 7 dienų besimptomis periodas. Pirmąją EE fazę dažniausiai lydi gripą primenantys simptomai: subfebrili temperatūra, galvos skausmai, nuovargis, nugaros ir galūnių skausmai, pykinimas [9]. Dauguma pacientų, sergančių vienos fazės EE, patiria komplikacijų, susijusių su centrine nervų sistema, – meningitą, meningoencefalitą [2].

Pasibaigus pirmajai EE fazei, prasideda besimptomis periodas, kurio metu žmogus jaučiasi sveikas. Daliai pacientų liga nebeatsinaujina ir nepasiekia antrosios fazės, tačiau likusiems liga grįžta kartu su naujais klinikiniais požymiais. Tokia ligos forma, kai žmogus užsikrečia EEV per nepasterizuotus pieno produktus, kai kurių autorių vadinama dvifaze pieno karštine. Nepriklausomai nuo to, kuris iš trijų viruso potipių sukelia infekciją, ji visada pasireiškia dviem fazėmis. Vadinamosios pieno karštinės atveju virusas į organizmą patenka per virškinamąjį traktą, yra galimybė paruošti tinkamą imuniteto atsaką užkratui, todėl infekcija, nors ir dvifazė, gali būti lengvesnės eigos nei vienos fazės EE [18]. Antrajai fazei būdingas staigus karščiavimas, kuriam prasidėjus virusas pradeda plisti į centrinę nervų sistemą. Antrosios fazės metu taip pat atsiranda galvos skausmai, vėmimas, anoreksija, fotofobija ir kiti sensoriniai pakitimai, regėjimo sutrikimai, paralyžius ar net koma [9]. Antrojoje fazėje taip pat gali būti stebima galūnių ir veido raumenų hiperkinezė, liežuvio tremoras, konvulsijos, kvėpavimo takų raumenų paralyžius. Ligai pasiekus antrąją fazę, pacientas gali mirti per savaitę nuo klinikinių požymių atsiradimo [9]. Neurologiniai simptomai varijuoja nuo vidutinio stiprumo meningito iki

ypač ūmaus encefalito, galimai lydimo mielito, spinalinio paralyžiaus, kartais traukulių. EEV taip pat gali sukelti poliomielitą primenantį paralyžių, tačiau dėl viruso specifikos (virusas dažnai plinta nugaros smegenų cervikalinės dalies priekiniame rage), priešingai nei poliomielitas, paralyzius paveikia paciento rankų, pečių ir kaklo raumenis [19].

DIAGNOSTIKA

Pirmojoje fazėje periferiniame kraujyje 70 % pacientų nustatoma vidutinė trombocitopenija ir (arba) leukocitopenija [20]. Antrosios klinikinės fazės metu randama leukocitozė (retai didesnė nei $15 \times 10^9/l$), normalus arba padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis ir C reaktyvusis baltymas bei retai nustatoma trombocitopenija [2]. Yra duomenų, kad leukocitozė yra dažnesnė jaunesniems pacientams. Manoma, kad tai susiję su intensyvesniu imuniniu atsaku [21].

EE metu likvoroje randama vidutinė pleocitozė [22], kuri nėra tokia išreikšta kaip kitais virusinių meningoencefalitų atvejais [23]. Radžišauskienės ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, daugiau nei 500 leukocitų/l likvoroje yra sunkesnės ligos žymuo [3]. Pirmojoje fazėje likvoroje būna daugiau polinuklearinių ląstelių, vėliau pradeda dominuoti mononuklearinės ląstelės [19]. Dviems trečdaliams pacientų nustatoma vidutiniškai padidėjusi albuminų koncentracija, didžiausią koncentraciją ji pasiekia 9 dieną [19]. Likvoroje galima rasti padidėjusį neopterinino kiekį, kuris rodo padidėjusį makrofagų ir T-limfocitų aktyvumą [24]. Tačiau, nesant pokyčių likvoroje, EE diagnozės atmeti negalima.

Viruso izoliacija iš kraujo arba specifinių nukleino rūgščių radimas kraujyje ar likvoroje, naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininę reakciją (PGR), yra tinkamas metodas viremijos metu prieš serokonversiją [25]. Norint iširti EEV potipius, taip pat galima naudoti daugybines PGR [26]. Tik labai retais atvejais, jei liga progresuoja greitai, EEV išskiriamas antrojoje fazėje [27]. Klinikinėje praktikoje PGR metodas nėra taikomas EE diagnozuoti, kadangi pacientai dažniausiai hospitalizuojami jau pasireiškus neurologiniams simptomais, kai viremija nebeįstatoma [25].

Svarbiausias metodas EE patvirtinti – serologinė diagnostika, taikant imunofermentinės analizės metodą (ELISA) ir nustatant serume specifinius IgM ir IgG antikūnus [17]. IgM aktyvumas serume nustatomas vidutiniškai 3 dieną po encefalito klinikinį požymių pradžios, o nuo 6 dienos jis būna randamas visiems pacientams [9]. IgM antikūnai serume gali būti randami iki keleto mėnesių po infekcijos [25]. IgG pradeda didėti kartu su IgM, didžiausias kiekis randamas po 7–8 savaičių. Vėliau antikūnų kiekis sumažėja, bet išlieka visam gyvenimui ir apsaugo nuo reinfekcijos [25, 28]. IgG avidiškumo (ryšio stiprumo tarp antikūno ir antigeno) nustatymo testas taikomas pacientams, kuriems nustatomas atipinis antikūnų atsakas ir būtina diferencijuoti tarp esamos ar buvusios infekcijos ir imuniteto po vakcinavimo [29]. Intratekaliai specifiniai antikūnai nustatomi vėliau negu serume, vidutiniškai

9–10 ligos dieną. Tik 50 % atvejų IgM likvoroje randami tuo pačiu metu kaip ir serume, tačiau visada nustatomi praėjus 10 dienų [25].

Norint nustatyti imunitetą po EEV infekcijos ar vakcinacijos, dažniausiai atliekamas ELISA testas, kuris nustato EEV rišančių IgG antikūnų kiekį [25]. Tačiau EEV turi bendras antigenines sritis su kitais flavivirusais (Geltonosios karštinės virusu, Japoniškojo encefalito virusu, Dengės viruso 1–4 serotipais), todėl ELISA testo metu gali reaguoti rišantys, bet ne neutralizuojantys antikūnai [23, 25]. Tokiais atvejais svarbu nustatyti specifinius EEV antikūnus ir atlikti neutralizacijos testą [17]. Alternatyvūs testai, pvz., imuninių kompleksų ELISA, yra specifiškesni ir naudingesni, stengiantis išvengti klaidingos diagnozės žmoneis, galimai kontaktavusiems su kitais flavivirusais [30].

Neurovizualiniuose tyrimuose pakitimai EE metu yra nespecifiniai [21]. Radiologiniai pakitimai smegenelėse, smegenų kamiene, uodeguotajame branduolyje ir nugaros smegenų kaklinės dalies priekiniuose raguose yra labiau būdingi EE [31]. Pakitimai magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime matomi 18 % pacientų. Kaiserio atliktos kompiuterinės studijos metu bilateriniai pakitimai gumbure buvo nustatyti 15 iš 18 pacientų, kitiems pakitimai rasti smegenelėse, smegenų kamiene, uodeguotajame branduolyje [32]. Yra duomenų, kad pakitimai MRT atsiranda vėliau nei klinikiniai požymiai [33]. Lenkijoje atliktos studijos metu pacientams buvo atlikti neurovizualiniai tyrimai (MRT ir KT) ūmioje fazėje. Pakartojus juos po 1 metų, nustatyta reikšminga kortiko-subkortikalinė atrofija ir kraujagyslių pokyčiai [34]. Vieno fotono emisijos kompiuterinėje tomogramoje gali būti matomi nespecifiški smegenų kraujotakos pakitimai, kurie gali pasireikšti ir esant kitoms neuroinfekcijoms [35]. Günther ir bendraautorai, atlikę regioninės smegenų kraujotakos tyrimą scintigrafijos metodu pacientams, kurie persirgo EE ir kuriems po ligos pasireiškė ilgiau nei 6 savaites trunkančios komplikacijos, nustatė labiau sumažėjusius smegenų kraujotakos greičius [35]. Kaiserio tyrimo duomenimis, 77 % EE pacientų registruojami pakitimai elektroencefalogramoje: difuzinės lėtos teta ir delta bangos centrinėse ir frontalinėse projekcinėse zonose, intermituojantys židiniai pakitimai [32].

GYDYMAS

Šiuo metu EE specifinio gydymo nėra, taikoma tik simptominė terapija [2]. Vokietijoje atliktos studijos metu nustatyta, kad iš 709 pacientų 12 % reikėjo intensyvios terapijos, o 5 % – asistuojamos ventiliacijos [32]. Vėliau ištyrus 230 pacientų, beveik kas ketvirtas turėjo vidutinių ar sunkių liekamųjų reiškinį. Remiantis kitų tyrimų duomenimis, Vokietijoje 10–14 % asmenų po EE turi neįgalumą, o 1,5–3,6 % atvejų liga buvo mirtina [36]. Kortikosteroidų efektyvumas nėra iki galo ištirtas ir įrodytas, nėra atlikta atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinį tyrimų [22]. Tačiau Baltijos ir Rytų Europos šalyse pacientams, sergantiems EE, gydyti dažnai skiriami kortikosteroidai [22].

Lietuvoje atliktos studijos metu kortikosteroidai buvo skiriami 81 iš 133 pacientų – 39,7 % pacientų su lengva, 70,7 % su vidutine ir 100 % su sunkia ligos eiga. Nustatyta, kad hospitalizacija buvo reikšmingai ilgesnė pacientams, gydytiems steroidais [22]. Tačiau sunku vertinti kortikosteroidų vaidmenį sunkia ligos forma sergantiems pacientams, nes jiems visiems buvo skirtas steroidų kursas [22]. Lenkijoje atlikto tyrimo metu pacientams buvo skirti kortikosteroidai ir nustatyta, kad hospitalizacijos laikas reikšmingai ilgesnis buvo ligonių, kuriems steroidai taikyti ilgiau nei 10 dienų [37].

Anksčiau gydymui taikyta poekspozicinė specifinė imunoglobulinų terapija nerekomenduojama, nes abejojama šios terapijos nauda ir yra rizika ligai pasunkėti. Duomenų apie poekspozicinės vakcinacijos naudą nėra [38]. Taip pat Europos Sąjungoje nutrauktas hiperimuninio globulino nuo EE vartojimas [19].

VAKCINACIJA

Vakcinacija yra efektyvi profilaktikos priemonė nuo EE [17]. Šiuo metu Europoje registruotos dvi vakcinos, kuriomis skiepijami asmenys nuo 1 m.: FSME-IMMUN ir „Encepur“. Šių vakcinų sudėtyje yra inaktyvuotas Europos potipio virusas, tačiau dėl kryžminių reakcijų apsauginis imunitetas susidaro nuo visų potipių [2].

Abiejų vakcinų įprastinės vakcinacijos schemos yra panašios – pirminei imunizacijai intramuskuliariai į deltoidinį raumenį suleidžiamos trys dozės 0, 1–3, 5–12 mėnesiais. Kadangi antikūnų kiekis mažėja, reikalinga palaikomoji dozė po 3–5 m., nors šis laiko tarpas tarp įvairių šalių rekomendacijų skiriasi [39]. Šiuo metu žmonėms, vyresniems nei 60 m. (FSME-IMMUN) arba vyresniems nei 50 m. („Encepur“), rekomenduojama skirti palaikomąją vakcinos dozę kas 3 m. [40]. Yra duomenų, kad jaunesniems nei 50 m. žmonėms intervalas iki palaikomosios dozės gali būti nuo 5 iki 6 m., nes tokių žmonių antikūnų koncentracija, metams bėgant, išlieka stabili daugiau nei 90 % atvejų [39, 41]. Vakciną galima leisti tuo pačiu metu su kitomis vakcinomis, nes nėra duomenų apie imunogeniškumo ar saugumo sumažėjimą [19]. Taip pat yra numatytos pagreitintos vakcinacijos schemos erkių sezono metu. Vartojant FSME-IMMUN, tarp pirmos ir antros vakcinos dozių intervalas yra 14 dienų, o trys „Encepur“ dozės yra skiriamos 0, 7 ir 21 dieną.

Nepaisant vakcinacijos, yra aprašytų EE atvejų pasiskiepėjusiems, ypač vyresniems nei 50 m. žmonėms [42]. Taip pat literatūroje aprašomi nuo EE vakcinuotų asmenų mirties atvejai [43]. Vyresni pacientai turi reikšmingai mažesnį antikūnų kiekį [44], jiems būdingas mažesnis imunitetas atsakas į vakciną [45]. Kai kuriais atvejais, ištyrus vyresnius nei 60 m. žmones, jų kraujyje neutralizuojančių IgG antikūnų nerandama, tai priklauso nuo laiko, praėjusio nuo paskutinės vakcinos dozės [44, 45]. Kita studija nustatė, kad pasiskiepėjusių jaunų ir vyresnių asmenų serume aptikti antikūnai nesiskiria nei avidiškumu, nei funkciniu aktyvumu (virusą neutralizuojančių ir jungiančių antikūnų

santykiu), skiriasi tik antikūnų kiekis, kuris vyresnių pacientų kraujyje yra daug mažesnis [46].

Šalutiniai abiejų vakcinų poveikiai yra panašūs [23]. Jie dažniau pasireiškia po pirmosios vakcinos dozės [2]. Vietinis poveikis dažniausiai yra nestiprus ir greitai praeinantis [2]. Trumpalaikis karščiavimas, nebūdingas suaugusiems, dažniau pasireiškia vaikams [2]. Sunkios sisteminės reakcijos yra labai retos [17]. Laikinas povakcininis neuritas yra labai retas neurologinis šalutinis poveikis [47]. Nėra atlikta kontroliuojamų studijų, įvertinančių vakcinos poveikį nėštumui, todėl nėščios moterys skiepijamos individualiai, įvertinus naudą ir riziką. Nėra nustatyta, ar vakcinos komponentai gali patekti į pieną laktacijos metu. Motinos organizme po imunizacijos pasigaminę antikūnai į pieną patenka, tačiau duomenų, kad tai gali turėti neigiamos įtakos kūdikiui, mūsų turimais duomenimis, nėra skelbta [2].

Nustatyta, kad po 3 vakcinos dozių daugiau nei 98 % asmenų, kurie laikėsi įprastinės vakcinacijos schemos, buvo apsaugoti nuo EE [48]. Austrijoje atliktos retrospektyvinės studijos duomenimis, žmonės, kurie gavo tik dvi vakcinos dozes ir nepabaigė pirminės imunizacijos, buvo apsaugoti nuo EE artimiausią sezoną taip pat kaip ir tie, kurie pabaigė kursą [48].

Remiantis 2011 m. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis, vakcinacija rekomenduojama žmonėms, gyvenantiems didelio endemiškumo zonose (5 atvejai 100 tūkst. gyventojų per metus). Regionuose, kuriuose sergamumas EE yra nuo mažo iki vidutinio (< 5 atvejai 100 tūkst. gyventojų per metus), skiepytis rekomenduojama didelės rizikos žmonėms. PSO taip pat rekomenduoja nuo EE skiepytis žmonėms, keliaujantiems iš neendeminių regionų į endemines zonas [40]. Vakcinacijos nauda visuomenės sveikatai yra stebima Austrijoje – pradėjus masinę vakcinaciją, 96 % visuomenės įgijo imunitetą nuo EE [49]. Nuo 1960 iki 1970 m. sergamumas EE Austrijoje buvo 5,7 atvejo 100 tūkst. gyventojų, nuo 1985 iki 2005 m. jis sumažėjo iki 0,9 atvejo 100 tūkst. gyventojų per metus tarp vakcinuotų asmenų, tačiau išliko aukštas (6 atvejai 100 tūkst. gyventojų per metus) tarp nevakcinuotų žmonių [50].

IŠVADOS

Erkinis encefalitas – tai sunki gamtinė židininė liga, sukelia erkinio encefalito viruso, pažeidžianti centrinę nervų sistemą ir sukelianti ilgalaikių liekamųjų reiškinių. Nors erkiniam encefalitui būdinga dvifazė eiga, didžiajai daliai pacientų liga praeina be simptomų. Erkinis encefalitas patvirtinamas serologine diagnostika – nustatius IgM ir IgG antikūnus serume ar likvoroje. Šiuo metu nėra specifinio antivirusinio gydymo, galima tik simptominei terapijai ir komplikacijų gydymas. Efektyviausia specifinės profilaktikos priemonė yra vakcinacija. Lietuvoje sergamumas erkinio encefalitu išlieka didelis, o informacijos sklaida visuomenėje yra nepakankama.

Literatūra

1. Tickborne diseases of the United States. The Centers for Disease Control and Prevention, 2017. [žiūrėta 2018-04-23]. Prieiga per: <https://www.cdc.gov/ticks/diseases/index.html>
2. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015; 3(5): 430–41. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>
3. Radžišauskienė D, Žagminas K, Ašoklienė L, Jasionis A, Mameniškienė R, Ambrozaitis A, et al. Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: A retrospective study. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 268–74. <https://doi.org/10.1111/ene.13486>
4. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. Sergamumas užkrečiamosiomis ligomis nuo 1/1/16 iki 12/31/16. Vilnius, Lietuva, 2016 [žiūrėta 2018-04-26]. Prieiga per: http://www.ulac.lt/uploads/downloads/forma4_palyginamoji_2016.pdf
5. Radžišauskienė D, Amrozaitis A, Balčiūnienė L. Erkinis encefalitas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga. *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(3): 290–5.
6. Fischer M, Rabe IB, Rollin PE. Infectious diseases related to travel. Tickborne encephalitis. Centers for Disease Control and Prevention, 2018 [žiūrėta 2018-04-26]. Prieiga per: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/tickborne-encephalitis>
7. Katargina O, Russakova S, Geller J, Kondrusik M, Zajkowska J, Zygutienė M, et al. Detection and characterization of tick-borne encephalitis virus in Baltic countries and eastern Poland. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e61374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061374>
8. Radvilavičienė J. Erkinio encefalito ir laimo boreliozės sukėlėjų antikūnų paplitimas Kauno rajone. Kaunas, Lietuva: Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, 2014.
9. Valarcher JF, Hägglund S, Juremalm M, Blomqvist G, Renström L, Zohari S, et al. Tick-borne encephalitis. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2015; 34(2): 453–66. <https://doi.org/10.20506/rst.34.2.2371>
10. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162(11–12): 230–8. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0100-5>
11. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(5): 1163–71. <https://doi.org/10.4161/hv.23802>
12. Hrnjakovic-Cvjetkovic I, Cvjetkovic D, Patić A, Radovanov J, Kovacevic G, Milosevic V. Tick-borne encephalitis virus infection in humans. *Med Pregl* 2016; 69(3–4): 93–8. <https://doi.org/10.2298/MPNS1604093H>
13. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzalez JP, Gallian P, et al. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: New insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology* 2007; 361(1): 80–92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.09.015>
14. Růžek D, Dobler G, Donoso Mantke O. Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8(4): 223–32. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.06.004>
15. Hansson ME, Orvell C, Engman ML, Wide K, Lindquist L, Lidfeldt KJ, et al. Tick-borne encephalitis in childhood: Rare or missed? *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(4): 355–7. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fe3b5a>
16. Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: Clinical signs and symptoms. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8(4): 246–50. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.05.011>
17. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *The Lancet* 2008; 371(9627): 1861–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60800-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60800-4)
18. Gritsun TS, Nuttall PA, Gould EA. Tick-borne flaviviruses. In: Chambers TJ, Monath TP, eds. *The flaviviruses: detection, diagnosis, and vaccine development*. Amsterdam, London: Elsevier, 2003; 317–71. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(03\)61008-0](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(03)61008-0)
19. Lindquist L. Tick-borne encephalitis. *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 531–59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00025-0>
20. Lotric-Furlan S, Strle F. Thrombocytopenia - a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis. *Infection* 1995; 23: 203–6. <https://doi.org/10.1007/BF01781197>
21. Logar M, Bogovic P, Cerar D, Avsic-Zupanc T, Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118(21–22): 702–7. <https://doi.org/10.1007/s00508-006-0699-6>
22. Mickiene A, Laiskonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(6): 650–8. <https://doi.org/10.1086/342059>
23. Studahl M, Lindquist L, Eriksson B-M, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. *Drugs* 2013; 73(2): 131–58. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0007-5>
24. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal production of neopterin and 2 microglobulin in tick-borne encephalitis (TBE) compared to meningoencephalitis of other etiology. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2009; 28(2): 131–8. <https://doi.org/10.3109/00365549609049063>
25. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003; 21: S36–40. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00819-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00819-8)
26. Růžek D, Stastná H, Kopecký J, Golovljova I, Grubhoffer L. Rapid subtyping of tick-borne encephalitis virus isolates using multiplex RT-PCR. *J Virol Methods* 2007; 144(1–2): 133–7. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2007.04.010>
27. Gritsun TS, Frolova TV, Zhankov AI, Armesto M, Turner SL, Frolova MP, et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis. *Journal of Virology* 2003; 77(1): 25–36. <https://doi.org/10.1128/JVI.77.1.25-36.2003>
28. Günther G, Haglund M, Lindquist L, Sköldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diagn Virol* 1997; 8(1): 17–29. [https://doi.org/10.1016/S0928-0197\(97\)00273-0](https://doi.org/10.1016/S0928-0197(97)00273-0)
29. Vilibic-Cavlek T, Barbic L, Stevanovic V, Petrovic G, Mlinaric-Galinovic G. IgG avidity: an important serologic marker for the diagnosis of tick-borne encephalitis virus infection. *Pol J Microbiol* 2016; 65(1): 119–21. <https://doi.org/10.5604/17331331.1197285>

30. Ludolfs D, Reinholz M, Schmitz H. Highly specific detection of antibodies to tick-borne encephalitis (TBE) virus in humans using a domain III antigen and a sensitive immune complex (IC) ELISA. *J Clin Virol* 2009; 45(2): 125–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.03.016>
31. Horger M, Beck R, Fenchel M, Ernemann U, Nägele T, Brodoefel H, et al. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(2): 420–7. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.7911>
32. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98. *Brain* 1999; 122(11): 2067–78. <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2067>
33. Alkadhi H, Kollias SS. MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology* 2000; 42(10): 753–5. <https://doi.org/10.1007/s002340000396>
34. Czupryna P, Tarasow E, Moniuszko-Malinowska A, Pancewicz S, Zajkowska O, Targoński A, et al. MRI and planimetric CT follow-up study of patients with severe tick-borne encephalitis. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48(1): 74–81. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1083119>
35. Günther G, Haglund M, Mesko L, Bremmer S, Lindquist L, Forsgren M, et al. Regional cerebral blood flow scintigraphy in tick-borne encephalitis and other aseptic meningoencephalitis. *J Nucl Med* 1998; 39(12): 2055–61.
36. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Martinez-Torres F, Grond-Ginsbach C, Meyding-Lamadé U. Clinical outcome and cerebrospinal fluid profiles in patients with tick-borne encephalitis and prior vaccination history. *Ticks Tick Borne Dis* 2018; 9(4): 882–8. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.021>
37. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993–2008 – epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *Eur J Neurol* 2011; 18(5): 673–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03278.x>
38. Bröker M, Kollaritsch H. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about post-exposure treatment. *Vaccine* 2008; 26(7): 863–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.046>
39. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Laaber B, Wiedermann U, Kollaritsch H. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine* 2009; 27(50): 7027–30. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.068>
40. WHO Publication. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011; 86(24): 241–56.
41. Plentz A, Jilg W, Schwarz TF, Kuhr HB, Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* 2009; 27(6): 853–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.082>
42. Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2010; 28(16): 2827–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.001>
43. Sendi P, Hirzel C, Pfister S, Ackermann-Gäumann R, Grandgirard D, Hewer E, et al. Fatal outcome of European tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Front Neurol* 2017; 8: 119. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00119>
44. Weinberger B, Keller M, Fischer KH, Stiasny K, Neuner C, Heinz FX, et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine* 2010; 28(20): 3511–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.024>
45. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstien B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 2005; 23(25): 3232–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.085>
46. Stiasny K, Aberle J, Keller M, et al. Age affects quantity but not quality of antibody responses after vaccination with an inactivated flavivirus vaccine against tick-borne encephalitis. *PLoS One* 2012; 7(3): e34145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034145>
47. Hofmann H. After vaccination for tick-borne encephalitis must onset of neurologic disorders be expected? *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 509–15.
48. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25(43): 7559–67. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.024>
49. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ. History of TBE vaccines. *Vaccine* 2003; 21: S41–9. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00814-9](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00814-9)
50. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe. *Emerging Infect Dis* 2013; 19(1): 69–76. <https://doi.org/10.3201/eid1901.120458>

G. Navickaitė, R. Mineikytė, J. Valaikiene

EPIDEMIOLOGY, CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSIS AND VACCINATION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS: AN OVERVIEW

Summary

The number of diagnosed tick-borne encephalitis in humans has been increasing and the virus can be seen in more geographical locations. There are few reasons for the increasing number of cases which could be attributed to increasing popularity of outdoor activities, tourism in infected areas, and better diagnosis of the disease. Lithuania is among countries in Europe with the absolute highest numbers of documented cases of tick-borne encephalitis. In 2016, the incidence of EE was two times higher than in 2015. Tick-borne encephalitis causes human neurological symptoms. The diagnosis is made more difficult by unspecified symptoms. The only reliable method to prevent TBE is vaccination. This article presents the cycle of the TBEV, distribution, subtypes of the virus, main hosts and host types, clinical characteristics of TBE, diagnostics and vaccination.

Keywords: tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, clinical characteristics, diagnosis, vaccination.

Gauta:
2018 04 15

Priimta spaudai:
2018 05 11