
Erkinio encefalito klinika ir liekamieji reiškiniai didelio endemiškumo Lietuvos regione[†]

A. Mickienė*
A. Laiškonis*
G. Günther**
S. Vene***
Å. Lundkvist****
L. Lindquist*****

*Kauno medicinos universiteto
Infekcinių ligų klinika,
Kaunas, Lietuva

**Västerås Centrinės ligoninės
Infekcinių ligų klinika

***Švedijos Infekcinių ligų
kontrolės centras, Solna

****Huddinge universitetinės
ligoninės Infekcinių ligų klinika,
Stokholmas, Švedija

Santrauka. Iš 250 pacientų, gydytų nuo centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų vienerių metų laikotarpiu, visi, sirgę erkinio encefalitu (EE, n=133), buvo įtraukti į prospektyvinį EE klinikos ir pasekmių tyrimą. Lengva (meningitine) EE forma sirgo 43,6%, vidutine ir/ar sunkia (encefalitine) – atitinkamai 43,6% ir 12,8% pacientų. Centrinio ir/arba periferinio tipo parėzės buvo nustatytos 3,8% ligonių, galvos nervų pažeidimas – 5,3%. Vienas pacientas nuo EE mirė. Liekamieji reiškiniai po vienerių metų nustatyti 30,8% pacientų; 8,5% sirgusių EE baigėsi sunkia negalia, dėl kurios reikia nuolatinės pagalbos kasdieniniame gyvenime. Gydymas gliukokortikoidais teigiamo poveikio EE prognozei neturėjo. Dviems pacientams nustatyta progresuojanti EE eiga. Encefalitine EE forma sirgusiems ligoniams rizika turėti liekamuosius reiškinius buvo didesnė (šansų santykis 4,066, 95% pasikliautinumo intervalas 1,848–8,947). Taigi EE yra svarbiausia CNS infekcija Kauno regione, vienam trečdaliui persirgusių žmonių sukelti ilgalaikes pasekmes.

Raktažodžiai: erkinis encefalitas, erkinio encefalito klinika, erkinio encefalito pasekmės
Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 30–38

EE virusas (EEV) priklauso *Flaviviridae* šeimai. Kartu su Šv. Luiso, Vakarų Nilo ir Japoniškojo encefalito virusais EEV priskiriamas svarbiausių neurotropinių flavivirusų grupei. EEV yra paplitęs daugelyje Europos bei Azijos šalių ir perduodamas įsisiurbus *Ixodes ricinus* bei *Ixodes persulcatus* erkėms [1, 2]. Retais atvejais EEV užsikrečiama per pieną [2, 3].

EE klinika yra aprašyta įvairių Europos ir Azijos šalių literatūroje [1, 4]. Literatūros duomenimis, EE klinika Europos šalyse yra lengvesnė nei Tolimuosiuose Rytuose, kur neretai nustatomos recidyvuojančios ir/ar lėtinės EE formos [5, 6]. Tačiau neaišku, ar šie EE klinikos skirtumai realiai egzistuoja, ar jie atsiranda dėl nevienodos pacientų atrankos ir skirtingo klinikinio klasifikavimo.

Nuo 1993 metų Lietuvoje stebimas didėjantis sergamumas EE. Didžiausias EE atvejų skaičius užregistruotas 1997 metais – 645 EE atvejai (17,4:100 000 gyventojų) [7]. Tokį staigų sergamumo EE padidėjimą Lietuvoje iš dalies galima paaiškinti pagerėjusia šios ligos diagnostika. Tačiau daugumoje Europos šalių, kuriose esminių pakiti-

mų ligos diagnostikoje pastaruosiu metu neįvyko, nuo 1990 m. taip pat registruojamas didėjantis sergamumas EE [8].

Vienintelis EEV pernešėjas Lietuvoje yra *Ixodes ricinus* rūšies erkės. Virusų infekuotų *Ixodes ricinus* erkių randama visuose Lietuvos rajonuose. Nuo 1993 m. Lietuvoje stebimas pastovus erkių skaitlingumo didėjimas. Daugiausia erkių randama vidurio Lietuvos rajonuose [7]. Neseniai Lietuvoje pirmą kartą išskirtas EEV iš žmogaus kraujo ir atlikta jo genetinė analizė [9]. Duomenų apie antikūnų prieš EEV paplitimą tarp sveikų Lietuvos gyventojų nėra.

Vienintelė efektyvi EE profilaktikos ir kontrolės priemonė yra vakcinacija. Tačiau norint sukurti ekonomiškai pagrįstą vakcinacijos strategiją, būtini duomenys apie EE kliniką ir ligos pasekmes. Deja, tokio pobūdžio studijų, atliktų Rytų Europos šalyse ir Rusijoje, nėra. Šio darbo tikslas yra išsiaiškinti EE svarbą CNS infekcijų struktūroje, nustatyti EE epidemiologijos ir klinikos ypatybes bei EE pasekmes vienerių metų laikotarpiu po persirgtos ligos.

Adresas:

A. Mickienė
Kauno medicinos universiteto Infekcinių ligų klinika
Baltijos g. 120, 48216 Kaunas, Lietuva
Tel./faksas: +370-37-362350,
el.paštas: auske@kaunas.omnitel.net

[†] Perspausdinta gavus licenciją vertimui į lietuvių kalbą iš *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 650–8.

(© 2002 by the Infectious Diseases Society of America. The University of Chicago Press)

PACIENTAI IR METODAI

Pacientai. Studija buvo aprobuota vietiniame etikos komiteje; iš kiekvieno paciento buvo gautas raštiškas sutikimas dalyvauti studijoje. Tyrime dalyvavo 250 ligonių (144 vyrai ir 106 moterys, vyresni nei 16 metų), kurie buvo stacionarizuoti į Kauno klinikinę infekcinę ligoninę nuo 1998 m. birželio pirmos dienos iki 1999 m. birželio pirmos dienos. Visiems pacientams buvo nustatyti klinikiniai neuroinfekcijos požymiai ir citozė smegenų skystyje $8 \times 10^6/l$. 16 pacientų atsisakė dalyvauti tyrime (6 sergantys EE, 6 sergantys kitos kilmės aseptiniu meningitu ir 4 sergantys bakteriniu meningitu).

Smegenų skysčio ir serumo mėginiai buvo imami du kartus: pirmą hospitalizacijos dieną (mediana 1, laikotarpiu nuo 1 iki 11 dienų, $n=120$) ir aštuntą dieną (mediana 8, laikotarpiu nuo 3 iki 18 dienų, $n=91$). Papildomi kraujo mėginiai buvo paimti dvyliką savaitę (mediana 12, laikotarpiu nuo 4 iki 33 savaitių) ir šešioliktą mėnesį (mediana 16, laikotarpiu nuo 10 iki 23 mėnesių) nuo ligos pradžios. Iš kiekvieno paciento buvo paimtas bent vienas smegenų skysčio ir ne mažiau kaip vienas kraujo serumo mėginys. 13 pacientų juosmeninė punkcija buvo atlikta prieš perkėlimo nekartota. Tiriamoji medžiaga buvo laikoma $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.

Visus ligonius stacionarizavimo dieną, 7–10 stacionarinio gydymo dieną, po 12 savaičių ir po 16 mėnesių ištyrė ir įvertino pagal klinikinės simptomatikos klasifikavimo kriterijus vienas iš trijų studijoje dalyvavusių tyrėjų. Praėjus metams (mediana 16 mėnesių, nuo 10 iki 23 mėnesių) nuo ligos pradžios visiems ligoniams buvo pateiktas klausimynas įvertinti liekamuosius reiškinius po organinės smegenų ligos [10]. Klausimyną sudarė 33 klausimai, suformuluoti taip, kad į juos būtų galima atsakyti „taip“ arba „ne“. Teigiamas atsakymas visuomet reiškia esant atitinkamą simptomą. Atsižvelgiant į atspindimų CNS funkcijų sutrikimą, klausimai iš anksto buvo sugrupuoti į keturias grupes: 1) mąstymo, 2) asmenybės, 3) pusiausvyros ir judesių koordinacijos sutrikimus ir 4) kitus simptomus (galvos skausmus, jutimo sutrikimus ir kt.) atspindintys klausimai. Kontrolinę grupę (94 žmonės, 51 vyras ir 43 moterys, nuo 20 iki 77 metų amžiaus, vidurkis 41,2 metai) sudarė sveiki asmenys, kurie į Kauno klinikinę infekcinę ligoninę kreipėsi dėl vakcinacijos prieš EE arba hepatitą B.

Mikrobiologinė diagnostika. EE buvo diagnozuotas radus specifinius IgM klasės antikūnus prieš EEV kraujo serume imunofermentiniu (ELISA) metodu, naudojant Immunozyum Frühsommermeningoencephalitis IgM, Immuno Ag diagnostikumą (Heidelberg, Vokietija) [11]. Šis tyrimas buvo atliktas visiems pacientams. Ligoniams, skiepytiems nuo EE ir susirgusiems neuroinfekcija, EE diagnozei nustatyti atliktas IgM klasės antikūnų prieš EEV tyrimas smegenų skystyje [12]. Dviems ligoniams, kuriems buvo nustatyta progresuojanti EE eiga, buvo atliktas IgM ir IgG klasės antikūnų prieš *Borrelia burgdorferii* tyrimas serume ir smegenų skystyje ELISA metodu, naudo-

jant DAKO diagnostikumą. Bakterinio meningito diagnozė buvo nustatyta radus būdingus bakteriniam meningitui smegenų skysčio pakitimus, išauginus bakterinio meningito sukėlėją iš smegenų skysčio standartinėse terpėse ir/arba nustatčius *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ir/ar *Haemophilus influenzae B* antigeną smegenų skystyje agliutinacijos ant latekso būdu. Pacientams, kuriems nepasitvirtino EE ar bakterinio meningito diagnozė, tolesnė etiologinė diagnostika nebuvo taikoma. Šie ligoniai buvo laikomi sirgę neaiškios etiologijos aseptiniu meningoencefalitu.

Klinikinė klasifikacija. Pagal smegenų dangalų ir parenchimos pažeidimo požymius ligos klinika stacionarizavimo dieną buvo klasifikuojama į lengvą, vidutinio sunkumo arba sunkią. Nustatčius tik smegenų dangalų pažeidimo (meninginius) simptomus (karščiavimą, galvos skausmą, sprando rigidiškumą ir pykinimą arba vėmimą), ligos forma buvo laikoma lengva. Nustatčius monofokaličius ir/arba vidutinio intensyvumo difuzinius smegenų parenchimos pažeidimo požymius, ligos forma buvo laikoma vidutinio sunkumo. Sunki ligos forma buvo nustatoma, radus multifokaličius ir/ar sunkius difuzinius smegenų parenchimos pažeidimo požymius. Smegenų parenchimos (encefalitinius) požymiais laikyti šie simptomai: sąmonės sutrikimas, ataksija, disfazija, tremoras, traukuliai ir monofokaliniai simptomai. Nustatčius encefalito simptomus buvo diagnozuojama vidutinė arba sunki ligos forma.

Liekamieji reiškiniai, atsižvelgiant į jų įtaką persirgusiųjų gyvenimo kokybei, buvo klasifikuojami į lengvus, vidutinio sunkumo ir sunkius [13]. Lengvais liekamaisiais reiškiniais buvo laikomi nusiskundimai, neturintys įtakos gyvenimo kokybei. Vidutinio sunkumo liekamaisiais reiškiniais buvo laikomi nusiskundimai arba objektyvūs neurologiniai simptomai, kurie neigiamai veikė gyvenimo kokybę ir darbingumą, tačiau jiems esant nereikėjo pagalbos kasdieninėje veikloje. Sunkiais liekamaisiais reiškiniais laikyti persistuojantys simptomai ir nusiskundimai, dėl kurių ligoniai tapo neįgalūs gyventi be kasdieninės pagalbos.

Statistikos metodai. Hipotezė apie tolydinių požymių tarpusavio ryšį buvo tikrinta taikant Mann–Whitney U testą ir/ar Kruskal–Wallis testą. Vidurkių lygybės hipotezei tikrinti taikytas Stjudento (t) kriterijus. Požymių priklausomumui įvertinti taikytas χ^2 arba Fišerio kriterijus. Koreliacija buvo apskaičiuota naudojantis Spearman'o koreliacijos testu. Taikant logistinės regresijos modelį, įvertintas šansų santykis (ŠS) išlikti liekamiesiems reiškiniais praėjus 12 savaičių ir 1 metams po EE. Rezultatai statistškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Demografiniai ir epidemiologiniai duomenys. Iš 250 pacientų, dalyvavusių tyrime, 133 pacientams (53,2%) buvo diagnozuotas EE, 99 (39,6%) – ne EEV sukeltas aseptinis meningoencefalitas ir 18 (7,2%) – bakterinis meningitas. Pirmasis EE atvejis užregistruotas gegužės 7 dieną, pasku-

1 lentelė. 133 EE sirgusių ligonių demografiniai ir epidemiologiniai duomenys, ligos eiga ir klinikinės formos

Lytis	
Moterys	60 (45)
Vyrai	73 (55)
Amžius (mediana (ribos))	
Moterys	49 (16-71)
Vyrai	42 (18-72)
Erkės įsisiurbimas	90 (67,7)
Nevirinto pieno vartojimas	63 (47,4)
Vienkartinis apsilankymas gamtoje	15 (11,3)
Užsikrėtimas savo gyvenamojoje teritorijoje	75 (56,4)
Profesijos sąlygotas buvimas miške	5 (3,8)
Bedarbiai/pensininkai	57 (42,9)
Dvibangė eiga	96 (72,2)
Pirmos bangos trukmė, dienos (mediana (ribos))	5,4 (2-10)
Intervalo tarp pirmos ir antros bangos trukmė, dienos (mediana (ribos))	6,7 (1-21)
Klinikinė ligos forma ^a	
Lengva	58 (43,6)
Nugaros nervų parezė	0
Galvos nervų parezė ^b	1
Vidutinė	58 (43,6)
Nugaros nervų parezė	1
Galvos nervų parezė ^c	1
Sunki	17 (12,8)
Nugaros nervų parezė	4
Galvos nervų parezė ^d	5

Pastaba. Jeigu rodiklio matavimo vienetas nenurodytas, jis yra išreikštas absoliučiu atvejų skaičiumi ir procentais (skliausteliuose).

^aStacionarizavimo dieną EE klinika buvo klasifikuojama į lengvą (meningitas), vidutinio sunkumo (monofokalinis ir/arba vidutinio intensyvumo difuzinis parenchimos pažeidimas) arba sunkią (multifokalinis ir/ar sunkus difuzinis parenchimos pažeidimas) (detalius apibrėžimus žr. skyrelyje „Pacientai ir metodai“).

^bDiplopija

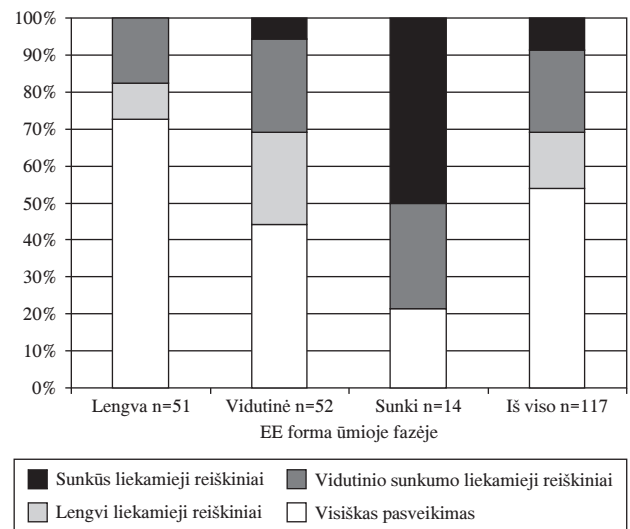
^cKlausos pablogėjimas dėl ūmaus kochlearinio neurito

^dBulbarinis sindromas

tinis – lapkričio 9 dieną. Rugsėjo ir rugsėjo mėnesį buvo stacionarizuoti 65,4% EE sirgusių pacientų. Iš 250 CNS infekcijomis sirgusių ligonių 211 pacientų (84,4%, t. y. 202 aseptiniu ir 9 bakteriniu meningoencefalitu sirgę ligoniai) buvo stacionarizuoti EE sezono metu. Demografiniai ir epidemiologiniai EE sirgusių ligonių duomenys pateikti 1 lentelėje. 62 iš 133 (46,6%) EE sirgusių pacientų buvo 36–55 metų amžiaus.

Grupiniai EE atvejai nustatyti dviejose šeimose, kai tą pačią savaitę susirgo 2 iš 5 vienos šeimos narių ir visi trys kitos šeimos nariai. Visi susirgusieji gėrė nevirintą ožkų pieną. Didžioji dauguma EE sirgusių ligonių užsikrėtė keliuose nedidelę teritoriją apimančiose Kauno rajono vietovėse. Vietovių, kuriose užsikrėtus būtų sergama sunkia EE forma, nebuvo nustatyta.

Ūmios EE fazės klinika. Ryšio tarp besimptomio intervalo trukmės ir ligos sunkumo formos (1 lentelė) nebuvo ($r=-0,159$; $p=0,128$). Nustatytas ryšys tarp vienbangės

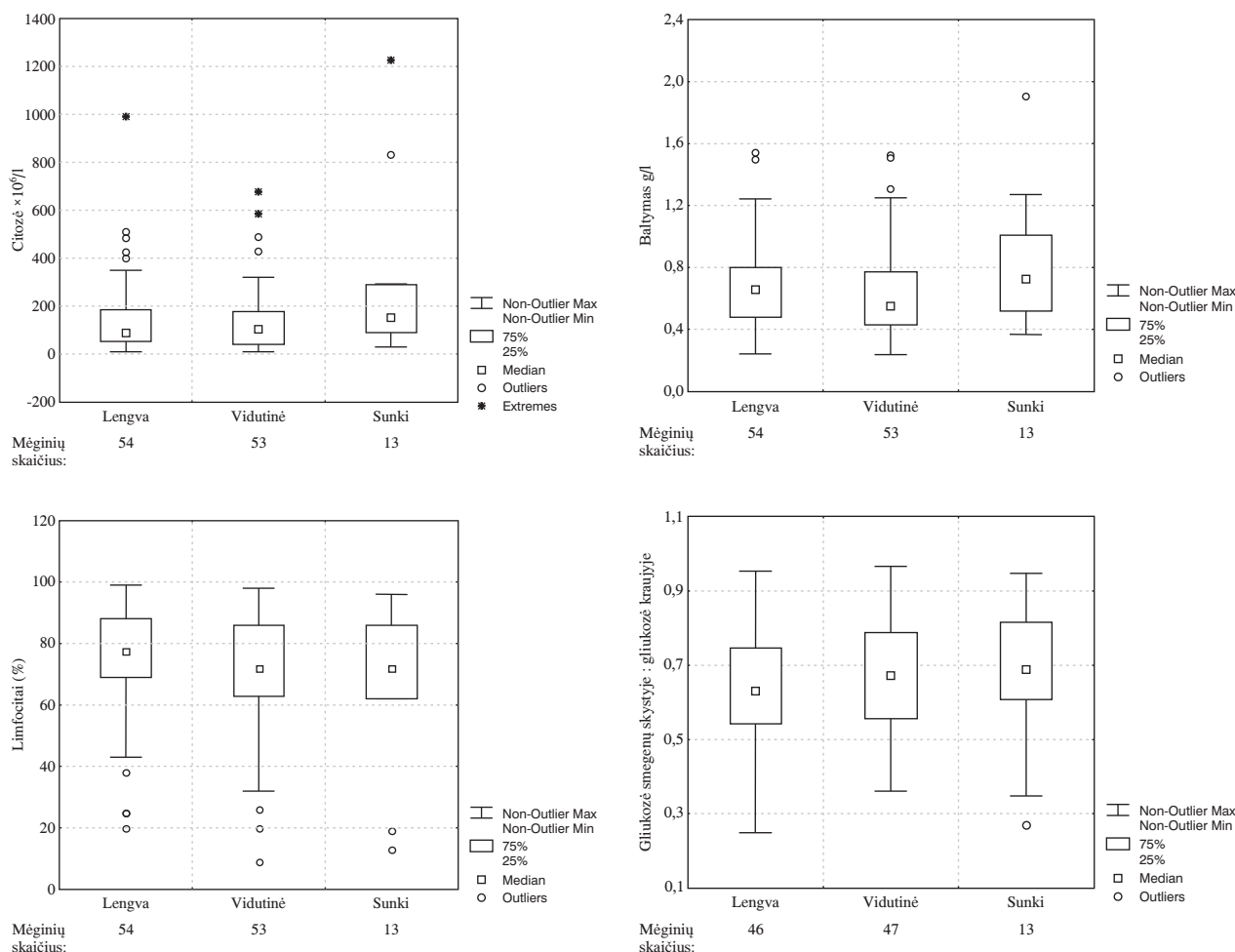


1 pav. Liekamieji reiškiniai po vienerių metų skirtingomis EE formomis sirgusių ligonių grupėse

Klinikinės klasifikacijos apibrėžimus žr. skyrelyje „Pacientai ir metodai“.

2 lentelė. Neurologiniai simptomai ūmioje EE fazėje, po 12 savaičių ir po 1 metų

Neurologiniai simptomai	Pacientų skaičius, (%)		
	Ūmus EE periodas (n=133)	12 savaičių po susirgimo (n=120)	1 metai po susirgimo (n=117)
Ataksija	35 (26,3)	6 (5)	7 (6)
Disfazija	5 (3,8)	-	-
Galvos skausmas	127 (95,5)	38 (31,7)	24 (20,5)
Tremoras	29 (21,8)	18 (15)	10 (8,5)
Emocinis labilumas	20 (15)	28 (23,3)	22 (18,8)
Dėmesio koncentravimo sutrikimas	15 (11,3)	24 (20)	18 (15,4)
Atminties susilpnėjimas	13 (9,8)	25 (20,8)	23 (19,7)
Sąmonės sutrikimas	25 (18,8)	-	-
Hemiparezė	3 (2,6)	4 (3,3)	4 (3,4)
Galvos nervų pažeidimas	7 (5,3)	1 (0,8)	-
Nugaros nervų pažeidimas	5 (3,8)	4 (3,3)	3 (2,6)



2 pav. Smegenų skysčio citozė, limfocitų ir baltymo kiekis, gliukozės kiekio smegenų skystyje santykis su gliukozės kiekiu kraujyje lengva, vidutinė ir sunkia EE forma sirgusių pacientų grupėse stacionarizavimo dieną paimitame smegenų skystyje

EE eigos ir ligos formos ($r=-0,247$; $p=0,004$) bei tarp amžiaus ir ligos sunkumo ($r=0,290$; $p=0,001$).

Pirmoji EE banga 93 iš 94 (98,9%) pacientų pasireiškė karščiavimu, 58 (61,7%) – bendru silpnumu, 59 (62,8%) – nuovargiu, 51 (54,3%) – galvos, nugaros ir galūnių skausmu. Viršutinių kvėpavimo takų kataro simptomai nustatyti 26 iš 94 ligonių (27,7%), dispepsiniai simptomai – 20 (21,3%) ligonių. EE ir boreliozė (ankstyva lokalizuota stadija (migruojanti eritema) buvo nustatyta 2 iš 133 (1,5%) EE sirgusių ligonių. Dar du pacientai buvo pastebėję migruojančią eritemą prieš du tris mėnesius iki EE pradžios.

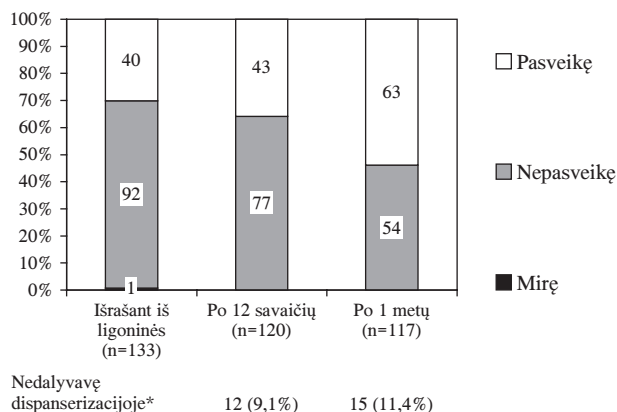
Pagal klinikinius požymius (2 lentelė, 1 pav.) EE sirgę pacientai buvo suskirstyti į lengva, vidutinė ir sunkia ligos forma sirgusiųjų grupes (1 lentelė). Sąmonės sutrikimai nustatyti 25 ligoniams (18,8%). 3 pacientams buvo nustatytas 6–8 balų pagal Glasgow komos skalę (GKS) sąmonės sutrikimas, dar 3 pacientams – 10–12 balų GKS. Likusiems 19 ligonių buvo stebėti mąstymo sutrikimai, dezorientacija laike ir/ar vietoje, mieguistumas, haliucinacijos.

Smegenų skysčio tyrimo rezultatai. Smegenų skysčio citozė, limfocitų ir baltymo kiekis, gliukozės likvoro ir kraujo serume santykis, priklausomai nuo ligos sunkumo formos, pateikti 2 paveiksle. Nei pirmą, nei aštuntą stacio-

narinio gydymo dieną paimitame smegenų skystyje statistškai reikšmingo skirtumo tarp visų šių rodiklių skirtingomis EE formomis sirgusių ligonių grupėse nenustatyta. Taip pat nenustatyta ryšio tarp pakitimų smegenų skystyje ir ligos baigties.

EE liekamieji reiškiniai. EE sirgusių pacientų dispanserinio stebėjimo po 12 savaičių ir po 1 metų suvestiniai dažnumai pateikti 3 paveiksle. 44 pacientams iš 77 (63,6%), kurie per 12 savaičių pasveiko nevisiškai, buvo nustatyti tik neuropsichiatrinio pobūdžio ir/ar kognityviniai sutrikimai. Likusiems ligoniams neurologinio tyrimo metu stebėti objektyvūs neurologiniai simptomai. Praėjus vieneriems metams nuo ligos pradžios, liekamieji reiškiniai nustatyti 54 iš 117 (46,2%) EE persirgusių ligonių (2 lentelė, 3 pav.).

18 pacientų, kuriems po vienerių metų buvo nustatyti lengvi liekamieji reiškiniai, skundėsi nežymiu emociniu labilumu, nuovargiu, retais, neintensyviais galvos skausmais. Objektyvių neurologinių simptomų lengvas pasekmes turintiems pacientams nenustatyta. Vidutinio sunkumo liekamieji reiškiniai po vienerių metų nustatyti 26 pacientams. Šiems pacientams nustatytas atminties ir dėmesio koncentravimo susilpnėjimas, dirglumas, nuotaikos ir miego sutrikimai bei dažni ir intensyvūs galvos skausmai.



*Pacientai, kurie visiškai pasveiko stacionarinio gydymo metu ir į dispanserinį patikrinimą neatvyko (n=9 po 12 savaičių, n=1 po 1 metų), yra įtraukti į visiškai pasveikusių ligonių grupę.

3 pav. EE sirgusių ligonių dispanserinio stebėjimo po 12 savaičių ir po 1 metų suvestiniai dažnumai

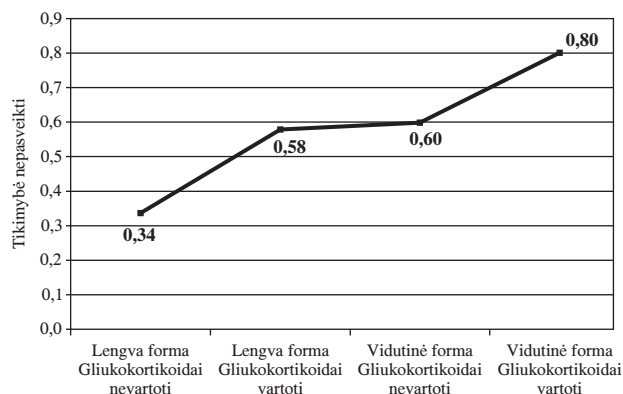
Objektyvūs neurologiniai simptomai buvo nustatyti 10 iš 26 (38,5%) šios grupės pacientų.

Sunkūs liekamieji reiškiniai po vienerių metų nustatyti dešimčiai EE persirgusių ligonių. Visiems šios grupės pacientams stebėti objektyvūs neurologiniai simptomai, aštuoniems iš jų – kartu su intensyviais poencefalitinais nusiskundimais. Galūnių parėzės su raumenų atrofija po vienerių metų persistavo 6 iš 8 pacientų, turėjusių periferinio ir/ar centrinio tipo parėzes ūmioje ligos fazėje. Parėzių regresavimo požymiai visiems šešiams ligoniams buvo labai nežymūs. Vienai ligonei, sirgusiai sunkia EE forma, ūmioje ligos fazėje atsiradę mąstymo sutrikimai per vienerius metus progresavo iki demencijos.

Dviems ligoniams buvo nustatyta progresuojanti EE eiga. 37 metų moteriai, sirgusiai vidutinio sunkumo EE forma su apatinių galūnių parapareze, per tris mėnesius nuo susirgimo pradžios palaipsniui išsivystė dešinės pusės hemihiperestezija ir hemiparezė. Kognityviniai nusiskundimai, atsiradę ūmiu ligos periodu, per vienerius metus progresavo iki sunkaus apatinio-abulino sindromo. 44 metų vyrui, sirgusiam vidutinio sunkumo EE forma ir turėjusiam tik lengvus neurasteninio pobūdžio nusiskundimus po 12 savaičių nuo ligos pradžios, praėjus 13 mėnesių palaipsniui išsivystė intranuklearinė oftalmoplegija ir dešinės pusės hemiplegija. Branduolinio magnetinio rezonanso tyrimo metu buvo nustatyti pažeidimo židiniai gumburo, tilto, vidinės kapsulės srityje ir periventrikulinėje baltojoje medžiagoje. Neurologinė simptomatika ženkliai regresavo po pulsinių terapijos metilprednizolonu ir plazmaferezės. Nė vienam šių ligonių antikūnų prieš *Borrelia burgdorferii* smegenų skystyje nebuvo nustatyta.

Liekamieji reiškiniai po vienerių metų priklausomai nuo EE formos ūmioje ligos fazėje pateikti 1 paveiksle. Nustatytas ryšys tarp EE formos ūmioje fazėje ir liekamųjų reiškinų po 12 savaičių ($r=0,412$; $p<0,001$) ir 1 metų ($r=0,358$; $p<0,001$).

Nevisiško pasveikimo rizika 12 savaičių laikotarpiu po persirgimo EE buvo didesnė vidutine arba sunkia forma sirgusiems pacientams (ŠS 4,046; 95% PI, 1,745–9,348;



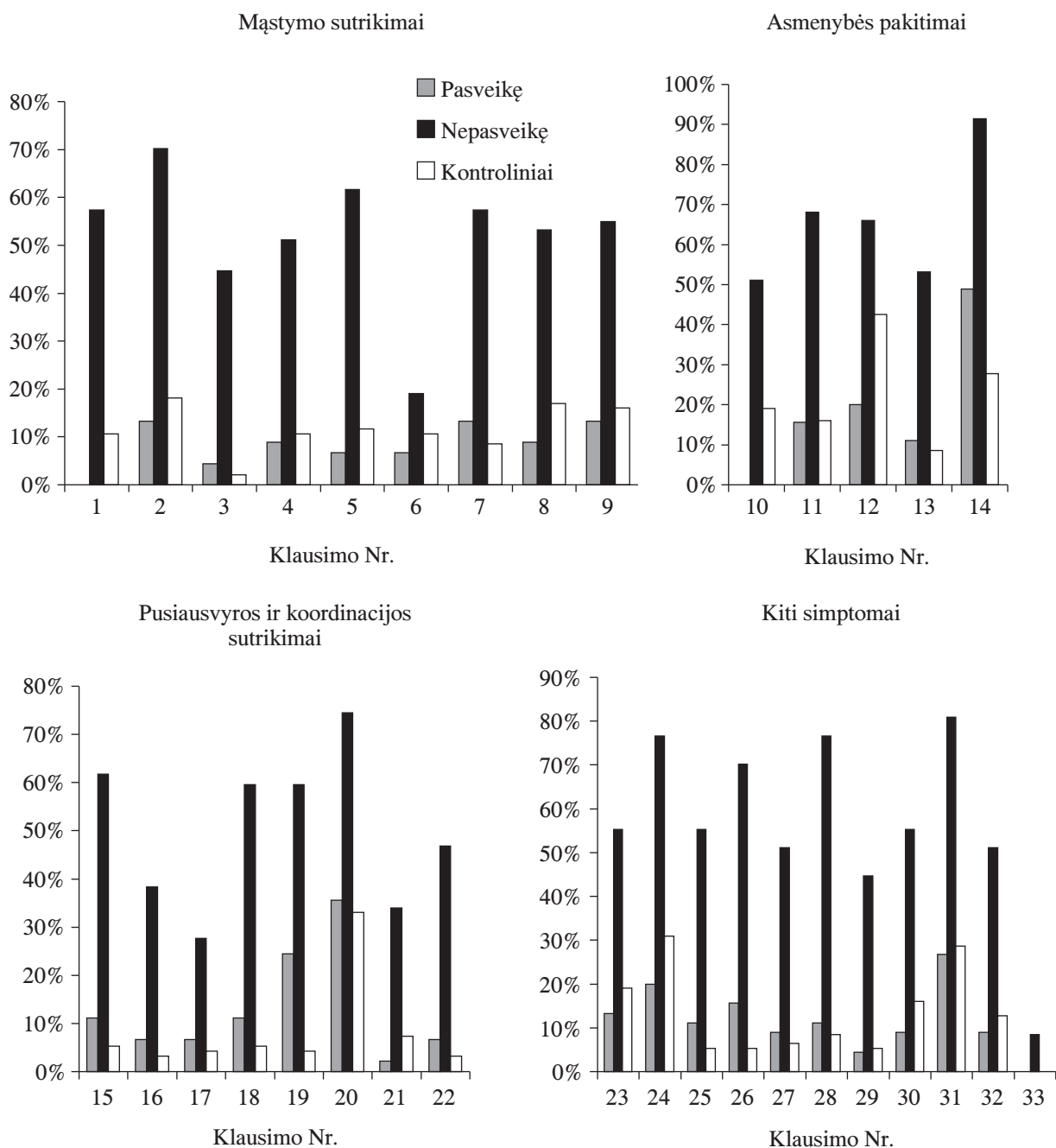
4 pav. Tikimybė nepasveikti per 12 savaičių po EE, atsižvelgiant į ligos formą ir gliukokortikoidų vartojimą

$p<0,0001$). Ryšio tarp amžiaus ir ligos išiečių nei po 12 savaičių, nei po 1 metų nenustatyta. Rizika nevisiškai pasveikti per dvylika savaičių buvo didesnė moterims (ŠS 2,513; 95% PI, 1,045–6,044; $p=0,04$), tačiau to nebuvo konstatuota po vienerių metų. Po vienerių metų vidutiniškai ir sunkia EE forma sirgusiems ligoniams rizika turėti liekamuosius reiškinius buvo didesnė (ŠS 4,066; 95% PI, 1,848–8,947; $p<0,001$).

Gydymas gliukokortikoidais ir EE liekamieji reiškiniai. Gliukokortikoidais buvo gydyti 81 iš 133 (60,9%) EE sirgusių pacientų. Gliukokortikoidais gydytų ligonių stacionarinio gydymo trukmė buvo ilgesnė, negu negydytų (gydytų gliukokortikoidais ligonių stacionarinio gydymo trukmės vidurkis 15,9 dienos, negydytų – 13,1 dienos ($p<0,001$)). Gliukokortikoidais gydytų ligonių skaičius atskirų EE formų grupėse skyrėsi: gliukokortikoidai skirti 39,7% lengva, 70,7% vidutine ir 100% sunkia EE forma sirgusiems ligoniams (atitinkamai $p=0,0007$, $p<0,001$ ir $p=0,0006$). Gydytų ir negydytų gliukokortikoidais ligonių amžius ir lytis nesiskyrė. Gliukokortikoidų dozės bei gydymo trukmės skirtumo tarp pasveikusių ir nepasveikusių ligonių nebuvo.

Didesnė rizika nepasveikti per 12 savaičių buvo sirgusiems vidutinio sunkumo ligos forma (ŠS 2,932; 95% PI 1,239–6,940; $p<0,05$) ir vartojusiems gliukokortikoidus ligoniams (ŠS 2,704; 95% PI 1,146–6,380; $p<0,05$; 4 pav.). Pasveikimui per vienerius metus gliukokortikoidai įtakos neturėjo ($p=0,70$).

Neuropsichiatrinis klausimynas. Neuropsichiatrinio klausimyno atsakymai buvo suskirstyti į tris grupes: pasveikusių pacientų ($n=45$), nepasveikusių pacientų ($n=47$) ir sveikų kontrolinių asmenų ($n=94$). Pasveikusių, nepasveikusių ir kontrolinės grupės asmenų amžius nesiskyrė (amžiaus vidurkis atitinkamai 44,7, 46,1 ir 41,2 metų, $p=0,127$). Atsakymų į klausimą rezultatai pateikti 5 paveiksle. Nepasveikę po EE asmenys statistiškai reikšmingai dažniau už sveikus kontrolinės grupės asmenis teigiamai atsakė į visus klausimus, išskyrus klausimą Nr. 6 ($p=0,167$). Nepasveikę po EE pacientai dažniausiai teigiamai atsakė į klausimus, atspindinčius asmenybės pakitimus ir įvairaus pobūdžio galvos skausmą (klausimai Nr. 14, 28, 31).



5 pav. Neuropsichiatrinio klausimyno atsakymai. Pateiktas teigiamų atsakymų, reiškiančių, jog yra atitinkamas simptomas, dažnumas (%) pasveikusiu po EE, nepasveikusiu po EE ir sveikų kontrolinių žmonių grupėse

Nepasveikę po EE dažniau už pasveikusius teigiamai atsakė į 32 iš 33 klausimų (31 iš 32 klausimų $p < 0,01$, 1 iš 32 klausimų $p < 0,05$). Pasveikę po EE dažniau nei kontrolinės grupės asmenys teigiamai atsakė į 4 iš 33 klausimų (į klausimą Nr. 12 $p = 0,009$, į klausimą Nr. 14 $p = 0,014$, į klausimą Nr. 19 $p < 0,001$, į klausimą Nr. 26 $p = 0,045$).

APTARIMAS

Ši studija įrodė, kad pagrindinė nervų sistemos infekcijų priežastis, sąlygojanti daugiau negu pusę visų CNS infek-

cijų Kauno regione, yra erkinio encefalito virusas. Šiame darbe taip pat nustatyta, kad rekonvalescentinis periodas po EE trunka ilgai, o kas trečias EE persirgęs ligonis pasveiksta nevisiškai. Beveik 10% EE persirgusių pacientų liga baigiasi sunkia negalia, kuriai esant reikia pagalbos kasdieniniame gyvenime. Šiame darbe nustatytas mirtingumas nuo EE (0,75%) atitinka mirtingumo nuo EE duomenis Europoje (0–3,9%) [14–23]. Mielitas ir/ar radikulitas su vangiomis galūnių parėzėmis šiame darbe nustatytas 3,8% ligonių. Europos šalių tyrimų duomenimis, tokia EE forma būdinga 3–23,5% sergančiųjų. Persistuojančios parėzės mūsų studijoje nustatytos 2,6% ligonių, kitose Europos šalyse – 0–9,8% ligonių [14–23].

Nepaisant to, kad EE yra endemiškas daugelyje Europos ir Azijos šalių, duomenų apie šios ligos pasekmes tarptautinėje medicininėje literatūroje beveik nėra. Mūsų žiniomis, šis darbas yra antroji perspektyvinė EE klinikos ir pasekmių studija, atlikta Europoje, ir pirmoji tokio pobūdžio studija Rytų Europoje.

133 ligoniai, dalyvavę šiame tyrime, sudarė 24,3% (133 iš 548) 1998 metais Lietuvoje užregistruotų EE atvejų [8]. Todėl manome, kad tokio dydžio imtis ir perspektyvinis tyrimo pobūdis leidžia pateikti pagrįstas išvadas apie EE svarbą Lietuvoje, kurioje kiek mažiau nei 1% gyventojų yra pasiskiepiję nuo šios ligos (Lietuvos Užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės centro duomenys).

Šio tyrimo duomenimis, EE sunkumo forma priklauso nuo ligonių amžiaus. Analogiškame EE tyrime, atliktame Švedijoje, ryšio tarp amžiaus ir ligos sunkumo nebuvo nustatyta [24], tačiau mūsų duomenys atitinka ankstesnių retrospektyvinių EE tyrimų rezultatus [4, 22, 23]. Centrinėje Europoje ir Skandinavijoje EEV žmonės dažniausiai užsikrečia laisvalaikio metu arba atsitiktinai apsilankę miške [23, 25], o Lietuvoje, kaip ir kitose Baltijos valstybėse, pagrindinė EE rizikos grupė yra pensininkai ir bedarbiai [26]. Todėl Baltijos šalyse EE iš dalies yra socialinė-ekonominė problema. Turint omenyje dar ir tai, jog vyresnio amžiaus žmonėms būdinga sunkesnė EE forma, į šiuos duomenis labai svarbu atsižvelgti, planuojant EE prevencijos strategiją Lietuvoje.

Šioje studijoje nustatytos EE baigtys atitinka ankstesnių retrospektyvinių ir perspektyvinių EE tyrimų rezultatus [23, 24]. Lengvi liekamieji reiškiniai, neturintys įtakos persirgusiųjų gyvenimo kokybei, šiame darbe buvo nustatyti 15,4% EE sirgusių pacientų. Liekamieji reiškiniai, neigiamai veikiantys gyvenimo kokybę, nustatyti 30,8% EE sirgusių pacientų. Pagrindiniai pastarosios pacientų grupės simptomai buvo kognityviniai sutrikimai. Ankstesnės retrospektyvinės EE studijos dažniausiai apsiribodavo tik tų pacientų stebėjimu, kuriems ūmioje fazėje buvo nustatytos parėzės ar kita žymi objektyvi neurologinė simptomatika, o stebėjimo tikslas būdavo nustatyti, ar parėzės išlieka, ar ilgainiui regresuoja. Todėl neurokognityvinių poencefalitinių simptomų svarba tuose darbuose visuomet būdavo nepakankamai įvertinama. Visas poencefalitinių požymių po EE spektras iki šiol buvo aprašytas tik vienoje perspektyvinėje EE studijoje [24]. Mūsų darbe nustatyti EE liekamieji reiškiniai minėtos studijos rezultatus atitinka ir kiekybiškai, ir kokybiškai.

Šiame darbe buvo nustatyta, kad EE išėitys labiausiai priklauso nuo ligos sunkumo formos ūmioje fazėje. Ankstesnės studijos to nebuvo nustatę greičiausiai dėl gerokai mažesnio, lyginant su mūsų studija, tirtų pacientų skaičiaus. Literatūroje dažniausiai nurodoma, kad meniginė EE forma nesukelia jokių pasekmių [1, 4, 27]. Tačiau mūsų tyrimo rezultatai tik iš dalies patvirtina šią plačiai paplitusią nuomonę: net 19% lengva EE forma sirgusių pacientų mes nustatėme darančius įtaką gyvenimo kokybei liekamuosius reiškinis.

Gliukokortikoidai EE gydymui Europos šalyse neskiriami. Tačiau Lietuvoje jie vartojami gana dažnai, nes

karščiavimo ir intoksikacinio sindromo slopinimas, paskyrus gliukokortikoidus, duoda tariamai „greitą ir efektyvų“ klinikinį atsaką. Teisingai įvertinti gliukokortikoidų poveikį EE baigtims šiame tyrime buvo labai sunku, kadangi jie buvo skirti visiems sunkia EE forma sirgusiems ligoniams. Tikrai atsitiktinių imčių, kontroliuojamas EE gydymo gliukokortikoidais tyrimas gali įrodyti tikrąjį gliukokortikoidų poveikį EE metu. Tačiau iš šio tyrimo akivaizdu, jog nėra jokio pagrindo skirti gliukokortikoidus ligoniams, sergantiems lengva ir/ar vidutinio sunkumo EE forma.

Siekiant maksimaliai objektyvizuoti subjektyvius poencefalitinius nusiskundimus ir kuo tiksliau nustatyti jų pobūdį, šiame darbe buvo naudotas neuropsichiatrinis klausimynas. Šis klausimynas anksčiau buvo naudotas žmogaus imunodeficito viruso ir EE tyrimuose [10, 23]. Mes nustatėme, kad liekamuosius reiškinis po EE turinčių ligonių atsakymai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo kontrolinės grupės asmenų atsakymų. Lygiai tokie pat skirtumai buvo nustatyti tarp nepasveikusių po EE ir pasveikusių asmenų atsakymų. Tuo tarpu pasveikusių po EE asmenų ir sveikų kontrolinių asmenų atsakymai nesiskyrė. Tai rodo, kad visišką ir nevisišką pasveikimą įvertinome teisingai ir kad subjektyvūs liekamieji reiškiniai tikrai buvo sąlygoti EE.

Progresuojanti EE eiga mūsų darbe buvo nustatyta dviems pacientams. Abiems ligoniams ūmioje ligos fazėje buvo nustatyta vidutinio sunkumo EE forma. Lėtinė ar progresuojanti EE eiga niekada nebuvo aprašyta Europos šalių literatūroje, nors Rusijoje ji nustatoma gana dažnai [1, 4–6]. Ūmioje ligos fazėje iš smegenų skysčio niekada nepavyksta išskirti EE viruso arba jo nukleininės rūgšties. Iki šiol aprašytas tik vienas atvejis, kai EEV nukleininė rūgštis buvo išskirta iš ligonio smegenų skysčio [28]. Greičiausiai, prasidėjus neutralizuojančių antikūnų sintezei, EEV replikacija smegenyse nutrūksta. Todėl lėtinės EE formos, nepaisant jų retumo, yra labai svarbios, nes iškelia daug naujų klausimų apie EE patogenezę [29, 30].

Literatūros duomenimis, EE klinika skirtinguose regionuose yra nevienoda. Manoma, kad Europos šalyse ji yra lengvesnė nei Tolimuosiuose Rytuose [1, 4]. Kol kas nėra įrodyta, jog skirtingą ligos kliniką lemia du skirtingi EEV potipiai – Vakarų potipis, pernešamas *I. ricinus*, ir Rytų potipis, pernešamas *I. persulcatus* [31, 32]. Žymūs EE klinikos skirtumai nustatyti netgi visiškai šalia esančiuose regionuose [4]. Prieš keletą metų Kroatijoje atlikto tyrimo duomenimis, EE klinika labai skyrėsi Rytinėje ir Šiaurinėje Kroatijoje [33]. Deja, įvairių šalių EE studijose taikomi pacientų atrankos ir klinikinės klasifikacijos kriterijai yra tokie skirtingi, kad palyginti studijų rezultatus dažnai būna tiesiog neįmanoma. Todėl viena svarbiausių šios studijos išvadų yra ta, kad, taikant vienodą tyrimo metodiką ir tokius pačius klinikinės klasifikacijos kriterijus kaip ir Švedijoje atliktoje EE studijoje, mums pavyko įrodyti, jog EE klinika Rytų Europoje nėra sunkesnė negu Vakarų Europoje ar Skandinavijoje.

Apibendrinant galima teigti, kad EE yra pati dažniausia suaugusiųjų žmonių CNS infekcija Lietuvoje. EE yra sunki

liga, dažnai turinti ilgalaikes pasekmes. Situacija, susijusi su EE Lietuvoje šiandien, yra labai panaši į situaciją Austrijoje iki visuotinės vakcinacijos pradžios 1982 metais [8, 34]. Todėl Lietuvai reikalinga ekonomiškai pagrįsta vakcinacijos prieš EE programa, nes tai yra vienintelis būdas sergamumui EE mūsų šalyje mažinti.

PADEKA

Dėkojame Baxter AB (Švedija) už suteiktus Immunozyzm FSME IgM diagnostikumus.

Gauta:
2004 01 25

Priimta spaudai:
2004 02 18

Literatūra

1. Monath TP, Heinz FX. Flaviviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al, eds. *Fields' virology*. 3rd ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 961–1034.
2. Heinz FX, Mandl CW. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. *APMIS* 1993; 101: 735–45.
3. Kohl I, Kozuch O, Eleckova E, et al. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 373–5.
4. Dumpis U, Crook D and Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882–90.
5. Vasilenko FI, Grigorjeva IGH. Early and late recurrences of tick-borne encephalitis (in Russian). *Zh Navropat Psikhiatr* 1987; 87(2): 178–81.
6. Shapoval AN. Primary progredient forms of tick-borne encephalitis. *Zh Navropat Psikhiatr* 1976; 76(2): 182–8.
7. Žygutienė M. Regularities of distribution of blood-sucking dipterous insects (Insecta, Diptera) and ticks (Acarina) in Lithuania and their epidemiological significance. (Thesis, in Lithuanian). Institute of Ecology, Vilnius, Lithuania, 1999.
8. Dittmann S, Jilg W. Tick-borne encephalitis in the European region. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 1998.
9. Mickienė A, Vene S, Golovjova I, et al. Tick-borne encephalitis virus from Lithuania. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 (in press).
10. Alexius B, Engelbrektsson K, Rautio M, et al. Examination of HIV-1 infected patients with magnetic resonance imaging (MRI), neuropsychological tests and a neuropsychological questionnaire. Neurological and neuropsychological complications of HIV-infection. June 16–19. Monterey: 1990; abstract.
11. Hofmann H, Heinz FX, Dippe H. ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: quantification and standardization of results. *Zbl Bakt Hyg* 1983; 255: 448–55.
12. Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. 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: 17–29 (erratum in *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 167).
13. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, et al. Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect* 1985; 10: 143–57.
14. Köck T, Stunzner D, Freidl W, Pierer K. Clinical aspects of early summer meningoencephalitis in Styria. *Nervenarzt* 1992; 63: 205–8.
15. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959–1987. *J Intern Med* 1989; 225: 173–7.
16. Ackermann R, Rehse-Küpper B. Die Zentraleuropäische Enzephalitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiat Grenzgeb* 1979; 47: 103–22.
17. Duniewicz M, Mertenova J, Morovcova E, et al. Mitteleuropäische Zeckenenzephalitis in den Jahren 1969–1972 im Kreis Mittelb hmen. *Infection* 1975; 3: 223–8.
18. Jezyna CZ, Zajac W, Cieselski T, Pancewicz S. Epidemiologische und klinische Untersuchungen von Kranken mit Zecken-Enzephalitis aus Nord-Ostpolen. *Zbl Bakt Hyg* 1984; B178: 510–21.
19. von Ziebart-Schroth A. Frühsommermeningoenzephalitis (FSME). Klinik und besondere Verlaufsformen. *Wien Klin Wschr* 1972; 48: 778–81.
20. Holmgren B, Lindahl J, von Zeipel G, Svedmyr A. Tick-borne meningoencephalomyelitis in Sweden. *Acta Med Scand* 1959; 164: 507–22.
21. Falisevac J, Beus I. Clinical manifestations of tick-borne encephalitis in Croatia. In: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. Facultas, Wien, 1981; 13–19.
22. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999a; 122: 2067–78.
23. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist L. A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: need for vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 217–24.
24. Günther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997; 244(4): 230–8.
25. Gustafson R, Forsgren M, Gardulf A, et al. Antibody prevalence and clinical manifestations of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in Swedish orienteers. *Scand J Infect Dis* 1993a; 25: 605–11.
26. Anonymous. Tick-borne encephalitis in Latvia. *World Health Organization Regional Office for Europe Communicable Disease Report* 1997; 15: 9–10.
27. Kaiser R. Tick-borne encephalitis in Southwestern Germany. *Infection* 1996; 5: 398–9.
28. Puchhammer-Stöckl E, Kunz C, Mandl CW, Heinz FX. Identification of tick-borne encephalitis virus ribonucleic acid in tick suspensions and in clinical specimens by reverse transcription-nested polymerase chain reaction assay. *Clin Diagn Virol* 1995; 4: 321–6.
29. Pogodina VV, Levina LS, Fokina GI, et al. Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys: phenotypes of persisting virus. *Acta Virol* 1981; 25: 352–60.
30. Frolova TV, Frolova MP, Pogodina VV, et al. Pathogenesis of persistent and chronic forms of tick-borne encephalitis (in Russian). *Zh Nevropat Psikhiatr* 1987; 87(2): 170–8.
31. McMinn P. The molecular basis of virulence of the encephalitic flaviviruses. *J Gen Virol* 1997; 78: 2711–22.
32. Wallner G, Mandl CW, Ecker M, et al. Characterization and complete genome sequences of high- and low-virulence variants of tick-borne encephalitis virus. *J Gen Virol* 1996; 77: 1035–42.

33. Anić K, Soldo I, Perić L, et al. Tick-borne encephalitis in Eastern Croatia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 509–12.
34. Schwarz B. Gesundheitsökonomische Aspekte der Frühsommermeningoenzephalitis in Österreich. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143: 551–5.

**A. Mickienė, A. Laiškonis, G. Günther, S. Vene,
Å. Lundkvist, L. Lindquist**

**TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN AN AREA OF HIGH
ENDEMICITY IN LITHUANIA: DISEASE SEVERITY
AND LONG-TERM PROGNOSIS**

Summary

Of 250 consecutively admitted patients with central nervous system (CNS) infections who were treated during a 1-year period, all

133 patients with tick-borne encephalitis (TBE) were included in a prospective follow-up study. TBE presented as a mild (meningeal) in 43.6% of patients and as moderate or severe (encephalitic) in 43.6% and 12.8% of patients, respectively. Paralytic disease was observed in 3.8% of the subjects, and cranial nerve injury was observed in 5.3%. One patient died of TBE. Permanent CNS dysfunction after 1 year was found in 30.8% of patients; in 8.5% of all TBE cases, severe disabilities required adjustment of daily activities. Corticosteroid treatment did not seem to improve outcome. A progressive course of TBE was noted in 2 patients. The risk for incomplete recovery was significantly higher among patients with the encephalitic form of TBE (odds ratio, 4.066; 95% confidence interval, 1.848-8.947). In conclusion, TBE is an important pathogen in CNS infection in the Kaunas region of Lithuania, and it causes long-lasting morbidity in one-third of cases.

Keywords: Tick-borne encephalitis – morbidity – sequelae