

Erkinis encefalitas vaikams (literatūros apžvalga)

J. Pakalnierė
L. Dailidytė
J. Radvilavičienė
D. Vėlyvytė
A. Mickienė

*Lietuvos sveikatos mokslų
universiteto Infekcinių ligų klinika*

Santrauka. Erkinis encefalitas (EE) yra pati dažniausia virusinė nervų sistemos infekcija Lietuvoje, kuria pastarąjį dešimtmetį vidutiniškai susergera 400 žmonių kasmet (12,1 iš 100 tūkst. gyventojų). Vaikai sudaro 9,4 % sergančiųjų EE. Dažniausiai EE serga jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikai ir paaugliai. Lyginant su suaugusiais, vaikai EE serga lengviau – dažniausia EE forma vaikams yra meningitas, mielitas stebimas mažiau nei 1 % EE sergančių vaikų. Pavieniais atvejais labai sunki ligos forma pasitaiko ikimokyklinio amžiaus vaikams ir netgi kūdikiams. EE gali būti patvirtintas tik serologiniu tyrimu, nes klinikiniai ligos požymiai nėra specifiniai ir nesiskiria nuo kitos kilmės virusinių CNS infekcijų. Objektivių neurologinių požymių nebuvimas, nespecifiniai ir dėl amžiaus neretai sunkiai nusakomi subjektyvūs nusiskundimai labai apsunkina EE diagnostiką vaikams, ypač ikimokyklinio amžiaus. Ilgalaikiai liekamieji reiškiniai po EE diagnozuojami maždaug 2 % EE persirgusių vaikų. Deja, iki šiol nėra prospektyvinių studijų, kuriose būtų ištirtos visos galimos EE pasekmės vaikams, įskaitant neurokognityvinį poencefalitinį sindromą, kuris yra dažniausia EE pasekmė suaugusiesiems. Nors iki šiol nėra specifinio EE gydymo, yra labai efektyvi šios ligos profilaktika – vakcinacija.

Šiame straipsnyje pateikiama išsami literatūros apžvalga apie EE epidemiologinius, klinikinius ypatumus, pasekmes ir profilaktiką vaikams.

Raktažodžiai: erkinis encefalitas, vaikai, klinika, pasekmės, profilaktika.

Neurologijos seminarai 2012; 16(52): 99–108

ĮVADAS

Erkinis encefalitas (EE) yra pati dažniausia ir sunkiausia virusinė nervų sistemos infekcija Lietuvoje, kuria pastarąjį dešimtmetį vidutiniškai susergera 400 žmonių kasmet (12,1 iš 100 tūkst. gyventojų). 1999–2011 m. Lietuvoje EE sirgo 4 985 asmenys, 467 (9,4 %) iš jų buvo vaikai iki 18 m. [1].

EE sukėlėjas yra erkinio encefalito virusas (EEV). Tai ribonukleininę rūgštį (RNR) turintis virusas, priklausantis flavivirusų šeimai. EEV skirstomas į tris potipius: Europos, Tolimųjų Rytų ir Sibiro. Europos potipio EEV perneša *Ixodes ricinus*, Tolimųjų Rytų ir Sibiro – *Ixodes persulcatus* rūsies erkės [2].

EEV dažniausiai užsikrečiama įsisiurbus užkrėstai erkei, kartais – vartojant termiškai neapdorotą karvių, ožkų, avių pieną ar jo produktus. Užsikrėtus EEV, galima besimptomė arba kliniškai pasireiškianti – centrinę nervų sistemą (CNS) pažeidžianti – infekcijos forma [2, 3].

Adresas:

Auksė Mickienė
LSMU MA Infekcinių ligų klinika
Baltijos pr. 120, LT-47116 Kaunas
Tel./faks. 370 37 362 350, el. paštas amickiene@yahoo.com

Europos potipio EEV sukeltam EE būdinga dvibangė ligos eiga. Pirmoji ligos stadija pasireiškia gripą primenančiais simptomais. Ją sukelia EEV cirkuliacija kraujyje. Antroje ligos stadijoje, kuri išsivysto dėl viruso replikacijos ir imuninio atsako CNS, atsiranda įvairių nervų sistemos pažeidimo požymių – nuo lengvo meningito iki sunkaus encefalito ar encefalomielito. Nėra visiškai aišku, kas lemia skirtingų EE formų išsivystymą, tačiau neabejojama, kad labai svarbus veiksnys yra sergančiųjų amžius [3–5].

EE klinika ūmioje ligos fazėje ir pasekmės suaugusiesiems ištirta daugelyje retrospektyvinių ir trijose prospektyvinėse studijose [6–8]. Daug mažiau žinoma apie EE klinikos ypatumus, ligos eigą ir liekamuosius reiškinius vaikams. Iki šiol nėra specifinio EE gydymo, tačiau yra labai efektyvi profilaktika – vakcinacija [9].

Šiame straipsnyje pateikiama apžvalga apie Europos EEV potipio sukeltam EE epidemiologinius, klinikinius ypatumus, pasekmes ir profilaktiką vaikams.

VAIKŲ SERGAMUMAS ERKINIŲ ENCEFALITU

Per pastaruosius tris dešimtmečius bendras sergamumas EE Europoje padidėjo keturis kartus [2, 10]. 2009 m. daugiau nei pusė Europos teritorijų išsidėsčiusiose 27 valsty-

bėse nustatyti endeminiai EEV regionai [10, 11]. Pastarąjį dešimtmetį didžiausias sergamumas EE registruojamas Estijoje (12,9 iš 100 tūkst. gyventojų), Slovėnijoje (12,8), Lietuvoje (12,1) ir Latvijoje (11,7) [12].

Europoje vaikai sudaro 6–20 % sergančiųjų EE [4, 13]. Daugiau nei įprasta – 23 % – sergančiųjų EE Austrijoje iki visuotinės vakcinacijos pradžios 1981 m. sudarė vaikai iki 14 m. Taip pat išskirtinai daug – 25 % – visų sergančiųjų vaikai sudarė Čekijoje 2007 m. [13].

Mažo ir vidutinio endemiškumo valstybėse vaikų sergamumas EE yra daug mažesnis negu suaugusiųjų. Pavyzdžiui, Švedijoje 2004–2008 m. bendram sergamumui EE, esant 1,96 iš 100 tūkst., vaikų iki 15 m. sergamumas buvo 0,98, t. y. dvigubai mažesnis. Tuo tarpu per tą patį laikotarpį Estijoje bendras vidutinis sergamumas EE buvo 11,08 iš 100 tūkst., vaikų iki 15 m. – 9,42, Slovėnijoje – atitinkamai 13,85 ir 13,9 [13].

Mažesni nei suaugusiųjų sergamumą EE vaikams lemia dvi priežastys – retesnė ekspozicija erkėms ir didesnis besimptomų ligos formų dažnis vaikams [14]. Tačiau pastarųjų metų epidemiologiniuose tyrimuose nustatyta, kad erkės vaikams įsisiurbia taip pat dažnai kaip ir suaugusiesiems [15, J. Radvilavičienė, nepublikuoti duomenys]. Todėl nevienodas vaikų ir suaugusiųjų sergamumas EE skirtingo endemiškumo regionuose, manoma, yra dėl to, kad didelio endemiškumo teritorijose vaikai taip dažnai susiduria su EEV, kad jų sergamumas tampa gana didelis, nors klinikinės infekcijos formos jiems būna daug rečiau nei suaugusiesiems. Taigi, vaikų sergamumas EE yra netiesioginis viruso cirkuliacijos regione intensyvumo rodiklis [14].

Ikimokyklinio amžiaus vaikams, ypač jaunesniems nei 3 m., EE yra reta liga. Nedidelio endemiškumo teritorijose šioje amžiaus grupėje EE pasitaiko tik išskirtiniais atvejais. Lietuvoje 1999–2010 m. iš viso užregistruota 15 EE atvejų vaikams iki 3 m. Tai sudarė 3,4 % visų vaikų EE atvejų. Per tą patį laikotarpį 4–6 m. vaikai sudarė 11,2 %, 7–18 m. – 85,4 % visų EE sergusių vaikų. Vokietijoje, pietų Bohemijos regione, 1990–2000 m. vaikai iki 4 m. sudarė 6 %, 10–18 m. – 75 % visų EE sergusių vaikų [9, 16]. Taigi, daugeliu atvejų EE yra jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikų ir paauglių liga.

ERKINIO ENCEFALITO KLINIKA ŪMIOJE LIGOS FAZĖJE

Europoje atliktos devynios retrospektyvinės EE studijos vaikams, kuriose iš viso ištirti 1093 vaikai 4 Europos valstybėse [17–25] (1 lentelė). Šių studijų duomenimis, dažniausia EE forma vaikams yra meningitas, pasireiškiantis 64,9 % atvejų. Meningoencefalitinė EE forma nustatyta 34,2 %, encefalomielitinė – 0,9 % vaikų.

Analogiškų suaugusiųjų EE studijų duomenimis, suaugusiesiems EE meningitu pasireiškia rečiau nei vaikams – 46,3 % atvejų, o meningoencefalitinė ir encefalomielitinė EE formos yra dažnesnės, nustatomos atitinkamai 46,2 % ir 7,5 % suaugusiųjų [18, 26–42] (1 lentelė).

Europoje atliktos tik dvi prospektyvinės studijos, į kurias buvo įtraukti vaikai ir suaugusieji bei tiesiogiai palyginta EE klinika ūmioje ligos fazėje vaikų ir suaugusiųjų grupėse [43, 44].

Vokietijoje tirti 77 vaikai iki 14 m. ir 579 suaugusieji. Meningitinė EE forma buvo dažnesnė vaikams nei suaugusiesiems (atitinkamai 64 % ir 47 %), meningoencefalitas dažniau diagnozuotas suaugusiesiems nei vaikams (atitinkamai 41,5 % ir 36 %). Vaikams nebuvo stebėta nė vieno encefalomieliito atvejo, tuo tarpu suaugusiesiems jis nustatytas 11,5 % sergusiųjų. Lyginant su suaugusiaisiais, vaikams rečiau stebėti sąmonės sutrikimai, ataksija, nugaros ir galvos nervų parėzės. Vidutinė hospitalizacijos trukmė vaikams buvo 7, suaugusiesiems – 21 diena [43].

Kitoje prospektyvinėje studijoje, atliktoje Slovėnijoje, palyginti 20 vaikų iki 15 m. ir 60 suaugusiųjų, sergusių EE, klinikiniai ypatumai. Lyginant su suaugusiaisiais, vaikai rečiau skundėsi nuovargiu, bendru negalavimu, raumenų, sąnarių skausmu, galvos svaigimu, fotofobija, tačiau šiuos skirtumus galėjo sąlygoti vaikų nesugebėjimas įvardinti savo negalavimus. Antroje ligos fazėje vaikai karščioavo trumpiau nei suaugusieji – atitinkamai 6 ir 9 dienas. Nė vienam vaikui neprireikė vaistų nuo smegenų edemos, tuo tarpu suaugusiesiems jie skirti 30 % sergusiųjų. Lyginant su suaugusiaisiais, vaikams rečiau stebėtas baltymo kiekio likvoro padidėjimas (atitinkamai 40 % ir 80 %) [44].

Taigi, tiesioginis EE klinikos palyginimas vaikų ir suaugusiųjų grupėse patvirtino retrospektyvinių tyrimų išvadas, kad vaikai EE serga lengviau.

Dažniausi neurologiniai simptomai encefalitinė ligos forma sergantiems vaikams yra sąmonės sutrikimas (somonolencija, dezorientacija), stebimas 10–80 % atvejų [19, 22–25, 45], koma (GKS < 7 balai) – 5,9–11 % [23, 43], tremoras – 4,5–100 % [22–25, 45], traukuliai – 4,2–60 % [19, 22, 23, 25, 45], ataksija – 4,2–12,9 % [24, 25, 45], hemiparezės – 0–8,8 % [19, 22–25, 45]. Galvos nervų pažeidimas suaugusiesiems nustatomas 2,4–12,4 % atvejų [7, 8, 40, 41, 43], vaikams – 1,3–3,8 % [19, 24, 25, 45], nugaros nervų pažeidimas – 3,8–17 % suaugusiųjų [7, 8, 40, 41, 43] ir 0,9–5 % vaikų [19, 22–25, 45]. Mielitinė EE forma vaikams primena poliomielitą, tačiau skirtingai nei pastaruoju metu, sergant EE parėzės dažniausiai būna viršutinių, o ne apatinių galūnių, dominuojant proksimalinių dalių pažeidimui.

Dėl sunkaus encefalito reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuose (RITS) Europoje gydoma nuo 1,4 iki 5,2 % EE sergančių vaikų [22, 23, 25]. RITS gydytų vaikų neurologinė simptomatika detalai aprašyta dviejose studijose [23, 25]. Iš 14 vaikų, keturiems diagnozuota koma ir taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV), septyniems stebėti lokalizuoti arba generalizuoti traukuliai, šešiams – hemiparezės, vienam – tetraparezė. Slovėnijoje atliktame tyrime visi septyni RITS gydyti pacientai buvo berniukai nuo 6 iki 14 m. amžiaus [23], Austrijoje keturi iš septynių RITS gydytų vaikų buvo jaunesni nei trejų metų ir sudarė daugiau nei trečdalį – 36 % – šios amžiaus grupės pacientų [25].

Suaugusiųjų EE studijose akivaizdžiai įrodyta, kad amžius yra svarbiausias sunkios EE eigos ir blogos prog-

1 lentelė. Retrospektyvinės EE studijos vaikams ir suaugusiesiems Europoje

Autorius, publikavimo metai	Tyrimo metai	Valstybė	Pacientų skaičius	EE klinikinė forma		
				Meningitas, n	Encefalitas, n	Mielitas, n
Vaikai						
Harasek, 1974	1963–1973	Austrija	38	25	11	2
Duniewicz, 1975	1969–1972	Buvusi Čekoslovakija	103	24	77	2
Falk, 1981	1975–1979	Austrija	80	75	5	0
Messner, 1981	1974–1979	Austrija	93	86	5	2
Helwig, 1983	1971–1983	Vokietija	13	9	4	0
Rakar, 1993	1978–1992	Slovėnija	146	101	45	0
Cizman, 1999	1993–1998	Slovėnija	133	65	64	4
Lesnicar, 2003	1959–2000	Slovėnija	371	232	139	0
Fritsch, 2008	1981–2005	Austrija	116	92	24	0
Iš viso:			1093	709 (64,9 %)	374 (34,2 %)	10 (0,9 %)
Suaugusieji						
Moritsch, 1959	1956–1958	Austrija	89	39	45	5
Ziebart-Schroth, 1972	1970–1971	Austrija	48	16	25	7
Duniewicz, 1975	1969–1972	Buvusi Čekoslovakija	526	16	455	55
Ackermann, 1979	1964–1977	Vokietija	51	23	19	9
Falisevac, 1981	1953–1978	Kroatija	1218	217	965	36
Reisner, 1981	1970–1971	Austrija	100	60	32	8
Radl, 1983	Nenurodyti	Austrija	549	393	111	45
Ježyna, 1984	1983	Lenkija	215	125	74	16
Zoulek, 1985	Nenurodyti	Vokietija	120	70	39	11
Dekonenko, 1987	1984	Latvija	137	112	13	12
Ackermann, 1986	1978–1984	Vokietija	286	161	98	27
Zimmermann, 1991	1984–1990	Šveicarija	143	68	62	13
Kunz, 1992	1986–1990	Austrija	805	398	354	53
Pikelj, 1995	1971–1986	Slovėnija	1044	658	314	72
Anic, 1998	1973–1995	Kroatija	92	9	79	4
Grygorczuk, 2002	1997–2001	Lenkija	152	51	89	12
Czupryna, 2011	1993–2008	Lenkija	687	282	353	52
Karelis, 2012	1992–2006	Latvija	620	489	55	76
Iš viso:			6882	3187 (46,3 %)	3182 (46,2 %)	513 (7,5 %)

nozės rizikos veiksnys [3, 8, 43, 46]. Šis dėsnīgumas išlieka ir vaikų kohortose – daugiau nei 85 % vaikų, sergančių meningoencefalitu, yra vyresni nei 7 m., daugiau nei pusė iš jų – vyresni nei 10 m. amžiaus [4, 24]. Be amžiaus, EE sunkumui ir pasekmėms įtakos turi tam tikri genetiniai veiksniai. Chemokino receptoriaus 5 (CCR5), skatinančio imuninės sistemos ląstelių migraciją į uždegimo vietą, *Toll like* receptoriaus 3, dalyvaujančio RNR virusų atpažinime ir 2'-5'-oligoadenylato sintetazės, aktyvuojančios fermentą ribonukleazę, kuri suskaldo virusų RNR, genų polimorfizmo svarba EE eigai ir prognozei nustatyta naujausiuose EE patogenezės tyrimuose [47–49].

Likvoro EE metu aptinkamas padidėjęs ląstelių, normalus arba nedaug padidėjęs baltymo ir normalus gliukozės kiekis [3]. Atlikus juosmeninę punkciją pačioje antros ligos stadijos pradžioje, apie 20 % atvejų dominuojančios

ląstelės likvoro būna neutrofilai [4]. Esant febriliam karščiavimui, išreikštai intoksikacijai, neretai – saikingai padidėjusiems uždegiminiams kraujo rodikliams, tokie pakitimai likvoro gali imituoti bakterinį meningitą. Pakitimai branduolių magnetinio rezonanso (BMR) tyrime suaugusiesiems stebimi 18 %, vaikams – 3,6 % sergančiųjų [4, 23, 45, 50].

EE gali būti patvirtintas tik serologiniu tyrimu, nes klinikiniai ligos požymiai nėra specifiniai ir nesiskiria nuo kitos kilmės virusinių CNS infekcijų. Erkės įsisiurbimui, kaip epidemiologiniam ligos kriterijui, taip pat tenka tik antraeilis vaidmuo, nes apie 50 % atvejų erkės įsisiurbimas lieka nepastebėtas. Pasirinkimo metodas EE diagnozei pagrįsti yra EE viruso IgM ir IgG klasės antikūnų nustatymas kraujyje. Jau pačioje antros ligos stadijos pradžioje EEV IgM klasės antikūnai aptinkami 96 % sergančiųjų [51–53]. Tuo metu likvoro jie būna nustatomi tik apie 50 % atvejų,

2 lentelė. Erkinio encefalito atvejai kūdikiams ir naujagimiui

Amžius	Lytis	Židininė simptomatika	Laštelių skaičius likvoro* ($\times 10^6$ l)	Baltymas likvoro (g/l)	EEV IgM likvoro	EEV IgM kraujyje	Valstybė, autorius, publikavimo metai
3 mėn.	M	GKS 10, židininiai ir generalizuoti traukuliai	160	1,95	+	+	Austrija, Grubbauer, 1992
6 sav.	M	Irzlumas, generalizuoti traukuliai	253	0,83	+	+	Šveicarija Iff, 2005
3 mėn.	B	Mieguistumas, generalizuoti traukuliai	128	1,8	+	+	Čekija, Kosina, 2008
4,5 mėn.	B	Židininiai ir generalizuoti traukuliai	367	0,59	+++	+	Vokietija, Leistner, 2011
17 d.	B	Irzlumas, židininiai traukuliai, hemiparezė	373	2,43	+++	+	Austrija, Jones, 2007

M – mergaitė, B – berniukas; GKS – Glasgow komų skalė; * – visais atvejais dominuojančios laštelių – limfocitai, + – rasta; ** – rasta EEV RNR likvoro.

tačiau iki dešimtos ligos dienos atsiranda visiems sergančiesiems EE [52].

Keletas svarbių EE klinikos ir eigos ypatumų vaikams nustatyta dviejose pastaraisiais metais atliktose retrospektyvinėse studijose.

Švedijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 249 EE sirgę suaugusieji ir 38 vaikai iki 15 m., dvibangė ligos eiga buvo retesnė ikimokyklinio amžiaus vaikams, lyginant su mokyklinio amžiaus vaikais ir suaugusiais (atitinkamai 40, 59,3 ir 46,7 %). Tik 60 % ikimokyklinio amžiaus vaikų skundėsi galvos skausmu, kai tuo tarpu mokyklinio amžiaus vaikams ir suaugusiesiems jis stebėtas atitinkamai 74,3 ir 85,2 % atvejų [54]. Šveicarijoje atliktame tyrime karščiavimu, galvos skausmu ir vėmimu, be objektyvių neurologinių simptomų, EE pasireiškė 19 % (36 iš 192) vaikų iki 16 m. [55].

Suaugusiesiems EE karščiavimu ir galvos skausmu, be objektyvių neurologinių požymių, pasireiškia 10–15 % atvejų [4, 40]. Vertinant pastarųjų dviejų studijų rezultatus, toks klinikinis EE pasireiškimas yra kur kas dažnesnis vaikams.

Objektyvių neurologinių požymių nebuvimas, nespecifiniai ir dėl amžiaus neretai sunkiai nusakomi subjektyvūs nusiskundimai labai apsunkina EE diagnostiką vaikams, ypač ikimokyklinio amžiaus, arba esant vienbangei ligos eigai. Todėl serologinis tyrimas dėl EE sezono metu endeminėse teritorijose visada turėtų būti atliekamas neaiškaus karščiavimo atveju [54]. Laiku nustatyta EE diagnozė, atlikus serologinį EE tyrimą ir juosmeninę punkciją, karščiuojantiems vaikams leistų atmesti kitas infekcijas, sumažinti išlaidas papildomiems tyrimams ir nereikalingam antibakteriniam arba priešvirusiniam gydymui [55].

Dar viena erkių pernešama neuroinfekcija, turinti tą patį sezoniškumą kaip ir EE, yra ankstyva diseminuota neuroboreliozė. Vaikų EE labiau nei neuroboreliozei būdingas galvos skausmas (atitinkamai 90 ir 40 %), karščiavimas daugiau kaip 38,5 C (atitinkamai 57,1 ir 9,5 %), bendras negalavimas ir nuovargis (atitinkamai 70 ir 9,5 %). Galvos nervų paralyžius nustatomas beveik pusei ankstyva diseminuota neuroborelioze sergančių vaikų, kai tuo tarpu EE metu jis būna labai retai [56].

ERKINIS ENCEFALITAS KŪDIKIAMS IR NAUJAGIMIAMS

Nors vaikai iki trejų metų amžiaus EE serga labai retai, literatūroje yra aprašyti penki sunkūs EE atvejai pirmaisiais gyvenimo metais – 4 kūdikiams ir 1 naujagimiui (2 lentelė).

3 mėn. mergaitei, praėjus 3,5 sav. po erkės įsisiurbimo, EE pasireiškė karščiavimu ir traukuliais. Dėl išsivysčiusios epileptinės būklės taikyta DPV. Mergaitė visiškai pasveiko – po vienerių metų nebuvo stebėta nei vystymosi sutrikimų, nei pokyčių elektroencefalogramoje (EEG) [57].

6 sav. mergaitei po 10 d. po erkės įsisiurbimo išsivystė meningoencefalitas su traukuliais, pakitimais EEG ir BMR tyrime. Motinos kraujyje EE viruso antikūnų nenustatyta, todėl galimas transplacentinis antikūnų perdavimas atmetas. Mergaitė visiškai pasveiko [58].

3 mėn. berniukui, praėjus 7 d. po erkės įsisiurbimo, atsirado febrilus karščiavimas, meninginiai simptomai, mieguistumas, toniniai-kloniniai traukuliai. Motinos kraujyje EE viruso antikūnų nerasta. Kūdikis pasveiko, po metų psichomotorinio vystymosi sutrikimų nestebėta [59].

4,5 mėn. berniukas susirgo staiga, atsiradus karščiavimui, židininiais ir generalizuotiems traukuliams. Anamnezėje – buvęs erkės įsisiurbimas prieš 11 d. Likvoro polimerazės grandininės reakcijos (PGR) metodu aptikta viruso RNR [60].

Iki šiol Europoje aprašytas vienintelis EE atvejis naujagimiui. 17 d. amžiaus berniukas susirgo staiga, atsirado karščiavimas, irzlumas, prastas apetitas. Po dviejų dienų išsivystė židininiai traukuliai, EEG stebėtas židininis epileptinis aktyvumas kairėje centrotemporalinėje srityje ir difuzinis foninio aktyvumo sulėtėjimas. Trečią ligos dieną atlikus galvos smegenų BMR tyrimą žievėje ir požievėje nustatyta edema kairėje okcipitotemporalinėje srityje. EE diagnozė patvirtinta radus EE viruso IgM klasės antikūnus serume ir likvoro bei PGR metodu likvoro aptikus EE viruso RNR. Naujagimio motina nebuvo vakcinuota nuo EE, jos kraujo serume EE viruso antikūnų nerasta. Po 4 mėn. pakartojus galvos smegenų BMR, stebėta ryški atrofija

3 lentelė. EE liekamieji reiškiniai vaikams, Europoje atliktų studijų duomenimis

Autorius, publikavimo metai	Pacientų skaičius	Liekamieji reiškiniai		Sunkių liekamųjų reiškinų pobūdis
		Vidutinio sunkumo, n	Sunkūs, n	
Harasek, 1974	38	0	1	Gydymas prieštraukuliais vaistais ilgiau nei vienerius metus; vaiko amžius nenurodytas
Falk, 1981	80	2	0	
Roggendorf, 1981	9	0	1	12 m. amžiaus vaikui smegenų organinis psichosindromas, židininiai epileptiniai traukuliai
Rakar, 1993	146	9	6	Dviems – nugaros nervų parėzė, trims – epileptiniai traukuliai, vienam – ryškūs elgesio ir psichikos sutrikimai. Visi 6 vaikai vyresni nei 7 m. amžiaus
Cizman, 1999	133	2	1	14 m. amžiaus berniukui hemiparezė
Kaiser, 2005	124	0	1	Nenurodyta
Fritsch, 2008	116	0	2	Vienam 7 m. amžiaus epileptiniai traukuliai, vienam 5 m. amžiaus – hemiparezė
Stähelin-Massik, 2008	55	4	1	Vienam 9 m. amžiaus sunkus protinis ir fizinis neįgalumas. Vaiko lytis nenurodyta
Iš viso:	701	17 (2,4%)	13 (1,9%)	

kairiajame smegenų pusrutulyje su trijų centimetrų cistiniais defektais, kairėje okcipitoparietalinėje srityje – higroma. Nepaisant skiriamo prieštraukulinio gydymo, vaikai kartojosi židininiai traukuliai, išliko hemiparezė dešinėje, labai sulėtėjo vystymasis [61].

ERKINIO ENCEFALITO PASEKMĖS VAIKAMS

Suaugusiųjų mirštamumas nuo EE svyruoja nuo 0,5 iki 2 % [2, 5]. Europoje iš viso registruoti trys mirčių nuo EE atvejai vaikams.

Austrijoje nuo EE mirė 11 m. berniukas, kuris pirmosios ligos stadijos metu buvo operuotas dėl įtariamo apendicito. Trečią dieną po operacijos išsivystė kamieninis encefalitas su kvėpavimo nepakankamumu, dešimtą ligos parą pacientas mirė. Autopsijoje nustatytas kraujavimas smegenų kamieno ir veninių sinusų trombozė. Manoma, kad letalinei išėičiai įtakos galėjo turėti operacijos metu taikyta bendrinė nejautra [20].

Čekijoje nuo EE mirė 12 m. berniukas, kuris sirgo histocitoze ir buvo gydomas gliukokortikoidais, kas ir galėjo lemti letalinę ligos baigtį [62].

Šveicarijoje registruotas 15 m. mergaitės mirties nuo EE atvejis. Mergaitė susirgo ketvirtą parą po įskiepytos antrosios EE vakcinės dozės. 14 d. iki ligos pradžios jai buvo įsisiurbusi erkė. Autopsijoje nustatytas limfocitinis meningoencefalitas ir smegenų edema. PGR būdu EEV aptiktas smegenų kamieno, žievėje ir smegenėlėse [63].

Nepaisant nedidelio EE mirštamumo, tik išimtiniais atvejais pasitaikančio vaikams, pagrindinė su EE susijusi problema yra ilgai trunkantis sveikimo periodas ir ilgalaikiai liekamieji reiškiniai. Suaugusiesiems liekamųjų reiškinų dažnis ir pobūdis po EE yra gerai žinomas. Jie būdingi 26–46 % persirgusiųjų [6–8]. Beveik 10 % EE persirgusiųjų suaugusiųjų stebimi neįgalumą sąlygojantys liekamieji

reiškiniai, 20 % – gyvenimo kokybei didelę įtaką darantis neurokognityvinių sutrikimų sindromas [8].

Persistuojančios galūnių parėzės ar paralyžiai po EE suaugusiesiems stebimi 4,8 % (nuo 2,3 iki 10,5 %) atvejų, vaikams – 0,5 % (nuo 0 iki 1,8 %) dažnumu [64].

Liekamieji reiškiniai po EE vaikams buvo tirti aštuoniose Europoje atliktose studijose, kuriose iš viso dalyvavo 701 vaikas. Šių studijų duomenimis, septyniolikai (2,4 %) pacientų stebėti vidutinio sunkumo, trylikai (1,9 %) – sunkūs liekamieji reiškiniai [17, 19, 22, 23, 25, 45, 64, 65] (3 lentelė). Liekamieji reiškiniai po EE ypač retai pasitaiko ikimokyklinio amžiaus vaikams, ypač vaikų iki trejų metų amžiaus grupėje. Be išskirtinio labai sunkias pasekmes sąlygojusio EE naujagimiui [61], sunkūs ilgalaikiai liekamieji reiškiniai ikimokyklinio amžiaus – 5 ir 7 metų – vaikams pirmą kartą dokumentuoti Austrijoje atliktame tyrime [25].

Deja, ilgalaikes pasekmes po EE aprašančių studijų rezultatus palyginti sunku, nes jų autoriai nevienodai ir dažnai neaiškiai įvardija liekamųjų reiškinų sąvoką. Be to, vaikų stebėjimo laikas skirtinguose tyrimuose yra nevienodas. Studijose, kurių duomenys apibendrinti 3 lentelėje, liekamaisiais reiškiniais po EE laikyti traukuliai, parėzės arba paralyžiai, elgesio arba intelekto sutrikimai, kurie įvardinti kaip vidutinio sunkumo, jeigu tęsėsi iki trijų mėnesių po ligos, ir sunkiais, jeigu užsitęsė ilgiau. Didžiausias visų šių studijų trūkumas yra tas, kad jose vertinti tik objektyvūs neurologiniai simptomai, nesigilinant į galimą neurokognityvinių poencefalitinį sindromą, kuris yra dažniausia EE pasekmė suaugusiesiems.

Iki šiol atliktas tik vienas nedidelės apimties tyrimas, kuriame palyginta 19 vaikų, sirgusių EE, ir atitinkamos lyties, amžiaus bei socialinės šeimos padėties kontrolinės grupės vaikų neuropsichologinio bei neurologinio tyrimų ir EEG rezultatai. Nė vienam EE persirgusiam vaikui nenustatyta sunkių neurologinių ar psichiatrinio pobūdžio pasekmių. Tačiau penkių vaikų tėvai pažymėjo dėmesio ir

4 lentelė. Imunizacijos nuo erkinio encefalito schemos vaikams

Vakcina, gamintojas, antigeno dozė, padermė	Vaikų amžius	Pirminis imunizavimas		Pirma palaikomoji dozė	Kitos palaikomosios dozės
		Įprastinė schema	Pagreitinta schema		
TicoVac 0,25 ml; Baxter (Austrija); 1,2 g/0,25 ml; <i>Neudoerfl</i>	1–16 m.	D1 – 0 d. D2 – 1–3 mėn. po D1 D3 – 5–12 mėn. po D2	D1 – 0 d. D2 – 14 d. po D1 D3 – 5–12 mėn. po D2	3 m.	3–5 m.
Encepur children; Novartis (Vokietija); 0,75 / 0,25 ml; <i>K23</i>	1–11 m.	D1 – 0 d. D2 – 1–3 mėn. po D1 D3 – 9–12 mėn. po D2	D1 – 0 d. D2 – 7 d. po D1 D3 – 21 d. po D2	3 m. (įprastinė schema) 12–18 mėn. (pagreitinta schema)	5 m.

5 lentelė. EE vakcinų imunogeniškumas ir saugumas vaikams, skiepytiems pagal įprastinę vakcinacijos schemą

Vakcina, gamintojas, antigeno dozė	EEV neutralizuojančius ir IgG antikūnus įgijusių vaikų dalis (%) 28 d. po antrosios vakcinos dozės įskiepijimo			Nepageidaujamas poveikis					
	Amžius	Neutralizuojantys antikūnai	IgG antikūnai	Karščiavimas		Sisteminės reakcijos		Vietinės reakcijos	
				Po D1 (%)	Po D2 (%)	Po D1 (%)	Po D2 (%)	Po D1 (%)	Po D2 (%)
TicoVac 0,25 ml* Baxter (Austrija) 1,2 g/0,25 ml	1–2 m.	100	94–96,7	8,0	2,0	9,3	4,7	12,7	8,7
	3–6 m.	100							
	7–11 m.	100							
Encepur children Novartis (Vokietija) 0,75 / 0,25 ml	1–2 m.	100	97,8	9,2	4,6	11,8	5,3	28,9	22,4
	3–6 m.	95,5							
	7–11 m.	97,6							

*Pollabauer et al. studijoje FSME-IMMUN® Junior vakcina Lietuvoje registruota TicoVac 0,25 ml pavadinimu [68–70].

koncentracijos sutrikimą, keturių – ryškius mokymosi sunkumus, enurezę, kalbos sutrikimus, nuotaikų nepastovumą, polinkį staigiam įniršiui, baimei, naktiniams košmarams. Vienam vaikui po ligos išsivystė kliniškai išreikšta depresija. Atlikus neuropsichologinį tyrimą, dėmesio sutrikimas ir sulėtėjusios psichomotorinės reakcijos dažniau nustatyti EE negu kontrolinėje grupėje (atitinkamai 9 ir 3 vaikams). Neurologinio tyrimo balai, vertinant sensomotorinę sistemą, laikyseną, bendrą motorinę funkciją ir judesių kokybę, taip pat buvo reikšmingai mažesni EE grupėje. Lyginant su sveikais kontroliniais, EE sirgusių vaikų EEG stebėtas lėtesnis foninis aktyvumas [50].

Nedažnus liekamuosius reiškinius po EE vaikams iš dalies gali lemti geresnės vaikų galvos smegenų kompensacinės galimybės. Tačiau tikėtina, kad kognityvinių funkcijų sutrikimas lieka neįvertintas dėl vaiko augimo ir vystymosi sąlygojamo šių funkcijų kitimo [14]. Į šį klausimą ateityje turėtų atsakyti kontroliuojamos perspektyvinės studijos.

ERKINIO ENCEFALITO PROFILAKTIKA

Vienintelė veiksminga EE profilaktikos priemonė yra vakcinacija.

Austrija yra vienintelė valstybė Europoje, kurioje nuo 1981 m. vykdoma visuotinė suaugusiųjų ir vaikų vakcinacija nuo EE. Viename labiausiai endemiškų Austrijos regionų – Štirijoje – vaikų sergamumas EE 1980–1986 m.

svyravo nuo 2,5 iki 9,3 iš 100 tūkst. vaikų. Paskiepijus daugiau nei 90 % vaikų, 1994–2003 m. sergamumas EE sumažėjo iki 0–1 iš 100 tūkst. Tuo tarpu kaimyninėje Slovėnijoje, kurioje gamtinės ir klimatinės sąlygos yra identiškos, tačiau vakcinacijos apimtys siekia tik 4 %, vaikų EE atvejų skaičius 1994–2003 m. buvo 40 kartų didesnis nei Štirijoje ir siekė 6,2–22,3 iš 100 tūkst. vaikų [66, 67].

Lietuvoje, kaip ir kitose Europos valstybėse, registruotos TicoVac 0,25 ml (Baxter) ir Encepur children (Novartis) vakcinos nuo EE vaikams. Pagal gamintojų rekomendacijas, vaikai gali būti skiepijami nuo 1 m. amžiaus. Abi vakcinos apsaugo nuo visų EEV potipių. Įprastinė ir pagreitinta vakcinacijos schemos pateiktos 4 lentelėje. Tuo atveju, jei erkė įsisiurbia prieš ar per 2 sav. po pirmosios vakcinos dozės suleidimo, nuo galimo susirgimo EE neapsaugoma. Norint, kad imunitetas susidarytų prieš erkių aktyvumo sezoną, pirmoji ir antroji vakcinos dozės turi būti suleidžiamos žiemos mėnesiais [68, 69].

Abi vakcinos yra labai imunogeniškos ir puikiai toleruojamos. Iki šiol publikuoti dviejų atsitiktinių imčių, kontroliuojamų, viengubai aklų, multicentrinųjų III ir IV fazės palyginamųjų minėtų pediatriinių EE vakcinų imunogeniškumo ir saugumo klinikinių tyrimų rezultatai. Pollabauer su bendraautorais atlikto studijos, kurioje įprastinė vakcinavimo schema taikyta 303 1–11 m. amžiaus vaikams, vakcinų imunogeniškumas buvo vertinamas po 28 d. po antros vakcinos dozės suleidimo. Vaikų, įgijusių neutralizuojančius antikūnus po įskiepytos antros FSME-IMMUN® Junior (Lietuvoje registruotos TicoVac

0,25 ml pavadinimu) vakcinės dozės, dažnis siekė 100 % (95 % PI 97,2–100 %), po Encepur® children vakcinės – 97,8 % (95 % PI 93,6–99,5 %). Nedideli imunogeniškumo skirtumai stebėti skirtingo amžiaus grupių vaikams, skiepytiems Encepur® children vakcina (5 lentelė). Sunkių nepageidaujamų reakcijų nebuvo registruota. 7–11 m. amžiaus grupėje FSME-IMMUN® Junior vakcina sukėlė mažiau vietinių reakcijų (22,4 % atvejų po pirmos, 10,2 % – po antros dozės), lyginant su Encepur® children vakcina (atitinkamai 49 % ir 51 %). Kitų nepageidaujamų reakcijų dažnis nesiskyrė. Abiems vakcinoms būdinga tai, kad nepageidaujamos reakcijos po antros vakcinės dozės būna daug rečiau nei po pirmos (5 lentelė). Vietinės reakcijos į FSME-IMMUN® Junior vakciną rečiau stebimos dėl joje esančio stabilizatoriaus žmogaus albumino, kuris inhibuoja uždegiminio citokino IL-1beta gamybą [70, 71]. Encepur® children vakcinoje žmogaus albumino nėra.

Antroje palyginamojoje vakcinų studijoje dalyvavo 334 1–10 m. amžiaus vaikai. Imuninis atsakas į Encepur® children ir FSME-IMMUN® Junior vakcinas buvo lyginamas taikant įprastinę ir pagreintą vakcinacijos schemą. 300-ąją tyrimo dieną, t. y. prieš iškiepijant trečiąją vakcinės dozę, neutralizuojantys antikūnai dažniau buvo randami Encepur® children nei FSME-IMMUN® Junior skiepytiems vaikams. Tai įrodo, kaip svarbu baigti bazinę vakcinaciją, t. y. iškiepyti trečiąją vakcinės dozę prieš kitą erkių aktyvumo sezoną. Šiame tyrime taip pat nustatyta, kad skiepijant įprastine schema, imuninis atsakas į abi vakcinas yra geresnis, nei taikant pagreintą schemą. Taip pat tyrimas įrodė, kad imuninis atsakas yra labai geras ir tuo atveju, jeigu trečioji vakcinės dozė yra kito gamintojo nei pirmosios dvi [72, 73].

Europos valstybėse vaikų vakcinacijos nuo EE rekomendacijos skiriasi, nes vakcinacijos poreikis visų pirma priklauso nuo regiono endemiškumo ir sergamumo lygio. Vertinant tai, kad vaikų imuninis atsakas į skiepą yra labai geras, tikimybė susirgti sunkia EE forma didėja su amžiumi, o ilgalaikės pasekmės po EE galimos ir ikimokyklinio amžiaus vaikams, endeminiuose rajonuose tikslinga pradėti skiepyti EE vakcinomis nuo vaikystės, geriausia – nuo 3 m. amžiaus, ypač didelio endemiškumo rajonuose – antraisiais gyvenimo metais prieš EE sezono pradžią [14]. Būtina įvertinti individualią riziką užsikrėsti EEV – gyvenamąją vietą, šeimos gyvenimo būdą. Esant didelei rizikai, skiepyti galima pradėti nuo 6 mėn. amžiaus [74].

Nors visi penki sunkūs EE atvejai pirmaisiais gyvenimo metais [57–61] buvo registruoti ypač didelio endemiškumo regionuose, jų nebūtų buvę galima išvengti netgi pasiekus šimtaprocentę vyresnių nei 6 mėn. amžiaus vaikų vakcinaciją. Kadangi EEV antikūnai perduodami per placentą [61, 75], o nuo EE paskiepytos motinos perduoda antikūnus per pieną, būtina skatinti būsimų mamų vakcinaciją prieš nėštumą, taip siekiant apsaugoti nuo EE kūdikius iki 6 mėn. Naujagimius, kūdikius ir mažus vaikus, nevakcinuotus nuo EE, labai svarbu saugoti nuo erkių įsisiurbimų nespecifinėmis priemonėmis [58].

Nors abiejų EE vakcinų imunogeniškumas yra labai geras, o jų veiksmingumas neabejotinai įrodytas sumažėjusiu sergamumu EE Austrijoje [67], išskirtiniais atvejais EE gali susirgti ir tinkamai paskiepytas žmogus. Šios ypač retos vadinamosios vakcinacijos nesėkmės skirstomos į pirmines, kai po vakcinacijos visiškai nesusidaro antikūnai, ir antrines, kai organizmo imuninis atsakas į vakciną susidaro, tačiau išlieka nepakankamai ilgai. Žmogui, susirgusiam EE dėl pirminės vakcinacijos nesėkmės, EEV antikūnų atsakas yra identiškas natūraliai EEV infekcijai – ligos pradžioje aptinkami EEV IgM antikūnai, palaipsniui atsiranda neutralizuojantys ir IgG antikūnai, kurių avidiškumas laikui bėgant didėja. Esant antrinei vakcinacijos nesėkmei, antikūnų atsakas būna visiškai kitoks. Jau pačioje ligos pradžioje aptinkami EEV neutralizuojantys ir didelio avidiškumo IgG antikūnai, jų kiekis dinamiškoje sparčiai didėja, IgM ligos pradžioje nebūna, jie atsiranda po 3–4 sav. nuo ligos pradžios [76].

Europoje užregistruoti trys EE atvejai vaikams po pilnos vakcinacijos [25, 76, 77]. Švedijoje EE diagnozuotas 7 ir 8 m. amžiaus vaikams. Vienas vaikas buvo vakcinuotas keturiomis FSME-IMMUN® Junior vakcinės dozėmis, kitas – dviem FSME-IMMUN® Junior, trečiąją – Encepur® children vakcina. Abu vaikai buvo paskiepyti pagal patvirtintas skiepijimo schemas. Nė vienas vaikas neturėjo jokio žinomo imuninės sistemos sutrikimo. Abiem atvejais nustatyta sunki EE forma. Kraujyje stebėtas EEV antikūnų atsakas, būdingas pakartotiniam susidūrimui su patogeno – EEV IgG, ir neutralizuojantys antikūnai aptikti jau pačioje ligos pradžioje, jų kiekis dinamiškoje didėjo labai greitai ir ryškiai, palaipsniui atsirado EEV IgM [77]. Tai įrodo, kad šiems vaikams imuninis atsakas į vakciną buvo susidaręs, tačiau neutralizuojančių antikūnų kiekis buvo nepakankamas arba, pakartotinai susidūrus su EEV, didėjo pernelyg lėtai, todėl vakcina neapsaugojo nuo ligos. Analogiškas EE po vakcinacijos atvejis nustatytas 5 m. vaikui Austrijoje [25, 76].

Taigi, nuo EE vakcinuotam žmogui susirgus meningoencefalitu EE sezono metu, EE diagnozę patvirtinti arba atvesti galima pagal EEV IgM, IgG ir neutralizuojančių antikūnų kiekio kraujyje dinamiką, atlikus EEV IgG avidiškumo testą arba nustatius IgM ir IgG likvoro.

IŠVADOS:

1. Europoje vaikai sudaro 6–20 % sergančiųjų EE, Lietuvoje – 9,4 %; dažniausiai EE serga jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikai ir paaugliai.
2. Dažniausia EE forma vaikams, pasireiškianti 64,9 % atvejų, yra meningitas; meningoencefalitinė EE forma nustatoma 34,2 %, meningoencefalomielitinė – 0,9 % vaikų.
3. EE be objektyvių neurologinių simptomų pasireiškia apie 19 % vaikų, todėl endeminiuose regionuose sezono metu visus neaiškiai karščiuojančius vaikus tiks-

linga tirti dėl EE, atliekant EEV IgM tyrimą kraujyje. Laiku nustatyta EE diagnozė karščiujantiems vaikams sumažina išlaidas papildomiems tyrimams ir nereikalingam antibakteriniam ar priešvirusiniam gydymui.

4. Ilgalaikiai liekamieji reiškiniai po EE stebimi maždaug 2 % vaikų. Galimam neurokognityviniam poencefalitiniam sindromui nustatyti reikalingos prospektyvinės EE pasekmių studijos vaikams.
5. Vienintelė veiksminga EE profilaktikos priemonė yra vakcinacija. Abi Lietuvoje registruotos EEV vakcinos yra labai imunogeniškos, puikiai toleruojamos ir apsaugo nuo visų EEV potipių.

Gauta:
2012 02 08

Priimta spaudai:
2012 04 18

Literatūra

1. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro internetinis tinklalapis. Ataskaitos. Prieiga per internetą: <http://www.ulac.lt/ataskaitos> (2011 12 05).
2. Süß J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia - An overview. *Ticks Tick Borne Dis* 2011; 2: 2-15.
3. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882-90.
4. Mickiene A, Lindquist L, Laiskonis A. Tick-borne encephalitis - clinical course and outcome. Review of the literature. In: Ebert RA, ed. *Progress in encephalitis research*. Hauppauge, N.Y.: Nova Science Publishers, 2005; 1-30.
5. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371(9627): 1861-71.
6. Tomazic J, Pikelj F, Schwartz B, Kunze A, Kraigher M, Matjasic G, et al. The clinical features of tick-borne encephalitis in Slovenia. A study of 492 cases in 1994. *Antibiotika Monitor* 1996; 12: 115-20.
7. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. 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: 230-8.
8. Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tick-borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 650-8.
9. Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007; 25: 7559-67.
10. Kunze U. Conference report of the 9th meeting of the International Scientific Working Group of Tick Borne Encephalitis (ISW TBE). Tick Borne Encephalitis: from epidemiology to current vaccination recommendations. *Vaccine* 2007; 25: 8350-51.
11. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Dematte L, et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011; 29: 1283-8.
12. International Scientific Working Group of Tick Borne Encephalitis (ISW TBE) 14-osios metinės konferencijos (2012 m.) abstraktų knyga.
13. Arnez M, Avsic-Zupanc T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 1251-60.
14. Lindquist L. Tick-borne encephalitis (TBE) in childhood. *Acta Paediatr* 2008; 97(5): 532-4.
15. Ašoklienė L. Laimo boreliozės epidemiologiniai dėsninukai Lietuvoje 1995-2006 metais (daktaro disertacija). Vilnius: Vilniaus universitetas, 2010; 164 p.
16. International Scientific Working Group of Tick Borne Encephalitis (ISW TBE) 7-osios metinės konferencijos (2004 m.) abstraktų knyga.
17. Harasek G. Tick-borne encephalitis in children. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 1965-70.
18. Duniewicz M, Mertenova J, Moravcova E, Jelinkova E, Holy M, Kulkova H, et al. Mitteleuropäische Zeckenenzephalitis in den Jahren 1969-1972 im Kreis Mittelbohmen. *Infection* 1975; 3: 223-8.
19. Falk W, Lazarini W. TBE in childhood. In: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. Vienna: Facultas, 1981; 20-4.
20. Messner H. Pediatric problems of TBE. In: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. Vienna: Facultas, 1981; 25-7.
21. Helwig H, Forster D, Neumann-Haefelin D, Staudt F. Die klinische bedeutung von FSME-virusinfektionen im kindesalter. *Epidemiologie, verlauf, prognose und prophylaxe*. *Pädiat Praxis* 1983; 28: 75-82.
22. Rakar R. Tick-borne meningoencephalitis. In: Lesnicar J, ed. *Bedjanic symposium on tick-borne meningoencephalitis*. Dobrna: Infektoloska Sekcija SZD, 1993; 37-41. German.
23. Cizman M, Rakar R. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111(12): 484-7.
24. Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 612-7.
25. Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, Zöhrer B, Mutz I, Spork D, et al. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature. *Acta Paediatr* 2008; 97: 535-8.
26. Moritsch H, Krausler J. Frühsommer-Meningo-Enzephalitis in Niederösterreich 1956-1958. *Dtsch Med Wochenschr* 1959; 43: 1934-9.
27. Ziebart-Schroth A. Early summer meningoencephalitis (ESME): clinical picture and unusual features. *Wien Klin Wochenschr* 1972; 84: 778-81.
28. Ackermann R, Rehse-Küpper B. Die Zentraleuropäische Enzephalitis in der Bundesrepublik Deutschland. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb* 1979; 47: 103-22.
29. Falisevac J, Beus I. Clinical manifestations of tick-borne encephalitis in Croatia. In: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. Vienna: Facultas, 1981; 13-9.
30. Reisner H. Clinic and treatment of tick-borne encephalitis (TBE). In: Kunz C, ed. *Tick-borne encephalitis*. Vienna: Facultas, 1981; 1-5.
31. Radl B, Ladurner G. Klinik und verlauf der Frühsommermeningoencephalitis (FSME, TBE). *Neuropsychiatry* 1983; 2: 131-5.
32. Jezyna C, Zajac W. Epidemiologic and clinical studies of patients with tick-borne encephalitis from northeastern Poland. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg* 1984; 178: 510-21.
33. Zoulek G, Ruppert B. Frühsommer-meningoencephalitis: klinische bild und labordiagnose. *Die Ellipse* 1985; 6: 17-21.
34. Dekonenko EP, Butenko AM, Umanskii KG, Khvatov PP, Nesaule VM. Humoral immunity in subjects with a history of tick-borne encephalitis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1987; 87: 1133-6.

35. Ackermann R, Krüger K, Roggendorf M, Rehse-Kopper B, Mortter M, Schneider M, et al. Spread of early-summer meningoencephalitis in the Federal Republic of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 927–33.
36. Zimmermann HP. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland. 2nd International symposium on tick-borne encephalitis, Baden, Austria. 1991. p. 76.
37. Kunz C. Tick-borne encephalitis in Europe. *Acta Leidensia* 1992; 60: 1–14.
38. Pike I, Tomazic M. Severe forms of tick-borne encephalitis in Slovenia. *J Infect* 1995; 31: 83–5.
39. Anic K, Soldo I, Peric L, Karner I, Barac B. Tick-borne encephalitis in eastern Croatia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 509–12.
40. Grygorczuk S, Mierzynska D, Zdrodowska A, Zajkowska J, Pancewicz S, Kondrusik M, et al. Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997–2001: a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 904–9.
41. 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: 673–9.
42. Karelis G, Bormane A, Logina I, Lucenko I, Suna N, Krumina A, et al. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973–2009: epidemiology, clinical features and sequelae. *Eur J Neurol* 2012; 19: 62–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03434.x. Epub 2011 May 25.
43. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067–78.
44. Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection* 2000; 28: 74–7.
45. Kaiser R. Frühsommermeningoenzephalitis im Kindes- und Jugendalter. Eine prospektive Studie über 10 Jahre in Baden-Württemberg und Südhessen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2005; 154: 1111–6.
46. Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003; 21(Suppl 1): 11–8.
47. Kindberg E, Mickiene A, Ax C, Akerlind B, Vene S, Lindquist L, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis* 2008; 197(2): 266–9.
48. Kindberg E, Vene S, Mickiene A, Lundkvist Å, Lindquist L, Svensson L. A functional Toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *J Infect Dis* 2011; 203(4): 523–8.
49. Barkhash AV, Babenko VN, Kobzev VF, Romashchenko AG, Voevoda MI. Polymorphism in the human 2'-5'-oligoadenylate synthetase genes (OAS), associated with predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in populations from North Eurasia. *Mol Biol* 2010; 44: 985–93.
50. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol* 2005; 20: 500–8.
51. Kleiter I, Jilg W, Bogdahn U, Steinbrecher A. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection* 2007; 35: 26–9.
52. 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: 17–29. Erratum in: *Clin Diagn Virol* 1997; 8: 167–8.
53. Hofmann H, Kunz C, Heinz FX, Dippe H. Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination. *Infection* 1983; 11: 164–6.
54. Hansson ME, Orvell C, Engman ML, Wide K, Lindquist L, Lidelfelt KJ, et al. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 355–7.
55. Meyer PM, Zimmermann H, Goetschel P. Tick-borne encephalitis presenting as fever without localising signs—a case series. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 767–9.
56. Sundin M, Hansson ME, Engman ML, Orvell C, Lindquist L, Wide K, et al. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: a prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 347–52. Epub 2011 Aug 13.
57. Grubbauer H, Dornbusch H, Spork D, Zobel G, Trop M, Zenz W. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 743–44.
58. Iff T, Meier R, Olah E, Schneider JF, Tibussek D, Berger C. Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 787–88.
59. Kosina P, Plisek S, Krausova J, Kracmarova R. Tick-borne encephalitis virus – a rare cause of encephalitis in infants. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120(21–22): 710–1.
60. Leistner C, Dahlem P. Tick-borne meningoencephalitis in a 4,5-month-old infant. *Klin Padiatr* 2011; 223: 242–3.
61. Jones N, Sperl W, Koch J, Holzmann H, Radauer W. Tick-borne encephalitis in a 17-day old newborn resulting in severe neurologic impairment. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 185–6.
62. Prymula R. Fatalities in children after contracting TBE, rare but reality. Examples from the Czech Republic. Conference report of the 12th meeting of the International Scientific Working Group of Tick Borne Encephalitis (ISW TBE).
63. Brauchli YB, Gittermann M, Michot M, Krähenbühl S, Gnehm HE. A fatal tick bite occurring during the course of tick-borne encephalitis vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 363–5.
64. Stähelin-Massik J, Zimmermann H, Gnehm HE. Tick-borne encephalitis in Swiss children 2000–2004: five-year nationwide surveillance of epidemiologic characteristics and clinical course. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 555–7.
65. Roggendorf M, Goldhofer E, Heinz FX, Epp C, Deinhardt F. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Southern Germany. *MMW Munch Med Wochenschr* 1981; 123: 1407–11.
66. Zenz W, Pansi H, Zoehrer B, Mutz I, Holzmann H, Kraigher A. Tick-borne Encephalitis in children in Styria and Slovenia between 1980 and 2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 892–6.
67. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21(Suppl 1): 50–5.
68. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos internetinis tinklapis. TicoVac 0,25 ml injekcinė suspensija užpildytame švirkšte. Vaistinio preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=16441&thislanguage=lang_lt (2012 01 12).
69. Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos internetinis tinklapis. Encepur children 0,75 mikrogramai/0,25 ml injekcinė su-

spensija. Vaistinio preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=12770&thislanguage=lang_Lt (2012 01 12).

70. Pöllabauer EM, Pavlova BG, Löw-Baselli A, Fritsch S, Prymula R, Angermayr R, et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 4680–5.
71. Marth E, Kleinhapl B. Albumin is a necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination. *Vaccine* 2001; 20: 532–7.
72. Wittermann C, Nicolay U, Hilbert AK, Schoendorf I. Paediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccines: Schedules to optimise protection. *Int J Med Microbiol* 2008; 298(Suppl 1): 30–4.
73. Wittermann C, Schöndorf I, Gniel D. Antibody response following administration of two paediatric tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* 2009; 27: 1661–6.
74. Kunze U, Asokliene L, Bektimirov T, Busse A, Chmelik V, Heinz FX, et al. Tick-borne encephalitis in childhood – Consensus 2004. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 242–5.
75. Eder G, Kollaritsch H. Antigen dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine in children. *Vaccine* 2003; 21: 3575–83.
76. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine* 2009; 27: 7021–6.
77. 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.

J. Pakalnienė, L. Dailidytė, J. Radvilavičienė, D. Vėlyvytė, A. Mickienė

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Summary

Tick-borne encephalitis (TBE) is the most prevalent viral central nervous system infection in Lithuania. During the last decade, an average of 400 TBE cases have been diagnosed annually, giving the incidence 12.1 per 100 000 inhabitants. Children account for 9.4% of all TBE cases. The majority of children TBE cases are registered in the group of school children and adolescents. The severity of TBE in children is less aggravated compared to adults. The predominant clinical form of TBE in children is meningitis, myelitis is observed in less than 1% of cases. Nevertheless, severe TBE can be diagnosed occasionally in very young children and even infants. The actual diagnosis of TBE must be established by the demonstration of specific antibodies, since clinical symptoms are uncharacteristic and usually do not enable to differentiate TBE from other central nervous system infections. The lack of objective neurological symptoms, unspecific and undefined subjective complaints sometimes make the diagnosis of TBE in children challenging, especially in pre-school children. Long-term sequelae are observed in about 2% of children TBE cases. However, the full spectrum of the outcome of TBE, including post-encephalitic syndrome of neurocognitive nature, which is the major sequelae of TBE in adults, still remains undetermined due to the lack of prospective follow-up studies in children. No specific therapy for TBE is known so far. However, TBE can be successfully prevented by active immunization.

This article presents a review of the literature on epidemiology, clinical presentation, outcome and prophylaxis of TBE in children.

Keywords: tick-borne encephalitis, children, clinical presentation, sequelae, prophylaxis.