

© Лайшконіс А., 2006
УДК 616.988.25-002.954.2(4-11+474.3/5)

А. Лайшконіс

КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТУС ХІДНІЙ ЄВРОПИ ТА КРАЇНАХ ПРИБАЛТИКИ

Каунаський медичний університет (Литва)

Наведено сучасні відомості про дуже поширене ендемічне захворювання – кліщовий енцефаліт (КЕ). Щороку реєструється близько 10 000 клінічних випадків КЕ. Відзначається підвищення захворюваності КЕ в останньому десятиріччі ХХ століття в усіх країнах Європи, особливо в країнах Прибалтики (Литва, Латвія, Естонія), де реєструється від 1 000 до 2 000 випадків КЕ щорічно. Висвітлено його історію відкриття, етіологію, епідеміологічні дані, патогенез, клініку, діагностику та дифодіагностику, лікування і профілактику, у тому числі – сучасну вакцинацію проти КЕ.



Кліщовий енцефаліт – ендемічне захворювання, яке реєструється на широкій території: від східної частини Росії до центральної і Західної Європи, включаючи Скандинавію. Збудник цього захворювання – вірус КЕ (ВКЕ) належить до флавівірусів [1, 2]. В організм людини вірус потрапляє після укусу іксодових кліщів чи при вживанні непастеризованого коров'ячого або козиного молока [3]. Це сезонне захворювання, спостерігається весняне та осіннє зростання захворюваності [2]. Щороку реєструється близько 10 000 клінічних випадків КЕ. Відзначається підвищення захворюваності КЕ в останньому десятиріччі ХХ століття в усіх країнах Європи [4], особливо в країнах Прибалтики (Литва, Латвія, Естонія), де реєструється від 1 000 до 2 000 випадків КЕ щорічно [5-7].

Специфічного лікування КЕ не існує, єдиний ефективний профілактичний захід – вакцинація [1, 2]. У зв'язку з популяризацією туризму в прибалтійські країни, які в роки Радянського Союзу були відносно закритими, КЕ набуває соціально-економічного аспекту. При цьому зона КЕ розширюється у бік Західної Європи у зв'язку з потеплінням клімату [8].

Історичні дані

Уперше КЕ описаний в 1927 р. австрійським автором Н. Schneider під назвою «епідемічного сезонного менінгіту неясної етіології», який регулярно манифестував на початку літа в околицях Neunkirchen (лісистої місцевості на півдні австрійської столиці Відня) [9]. В колишньому Радянському Союзі, на Далекому Сході, КЕ вперше описаний в 1932 р. В 1937 р. Л. Зільбер із співробітниками ізолював збудника цього захворювання – вірус і відкрив вектор передачі – кліщів [10]. В Європі вперше ВКЕ ізолювано у 1948 р. в Чехії. Пізніше це захворювання описано в різних країнах Європи під назвами: хвороба Kumbling, тайговий енцефаліт, весняний (літній) російський енцефаліт Центральної Європи, біфазна молочна гарячка та ін. [2]. У країнах Прибалтики КЕ зареєстровано в середині ХХ століття: в Естонії (1950), Литві (1953) і Латвії (1955) [11-13].

Етіологія

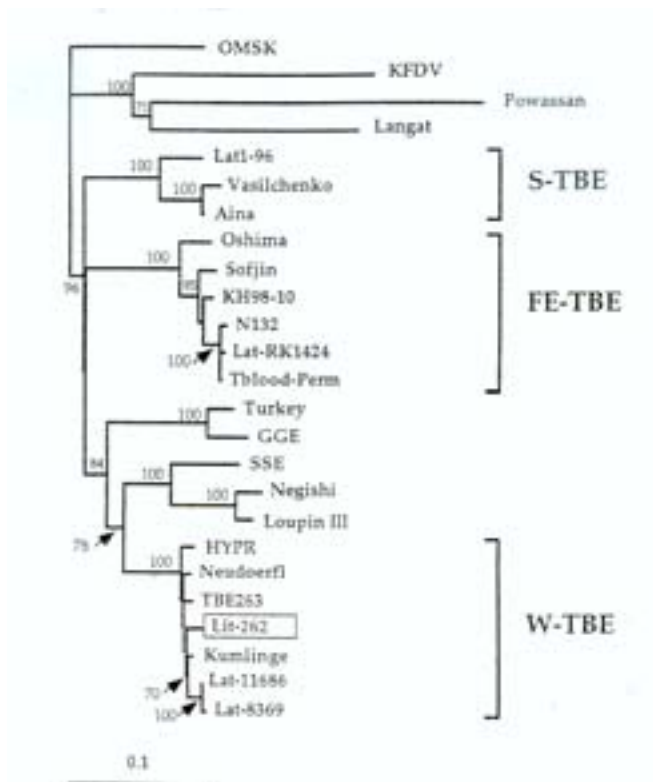
Вірус КЕ належить до родини *Flaviviridae* роду *Flavivirus*, що входить в рід тогавірусів екологічної групи арбовірусів. Основними патогенними вірусами для людини в цій групі є віруси японського енцефаліту, гарячки Денге, жовтої гарячки і кліщового енцефаліту.

Віріон вірусу кліщового енцефаліту має сферичну форму з діаметром близько 50 нм, що містить нуклеокапсид і оболонку. Нуклеокапсид містить одностричкову РНК, до складу якої входить близько 11 000 нуклеотидів. Він має 3 структурні білки-антигени (*C – core*, *M – membrane*, *E – envelope*) і 7 неструктурних. Білки Е й М і ліпіди утворюють оболонку вірусу. Склад амінових кислот протеїну Е різноманітний, за цим принципом виділяють різні підтипи ВКЕ. Існує східний підтип, який передається через кліщів *I. persulcatus*, і західний, вектором якого є кліщі *I. ricinus* [1, 2, 14]. У Латвії та Естонії знайдено обидва підтипи ВКЕ і 2 види векторів – кліщів [5, 6], а в Литві – тільки західний підтип вірусу, який виділений у 2002 р. (мал. 1), і кліщі виду *I. ricinus* [15, 16]. Останніми роками в Латвії й Сибіру знайдено третій підтип ВКЕ [17]. При аналізі антигенного складу ВКЕ встановлено, що східний підтип

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

за складом амінокислот антигену Е гомологічний західному Neudorf 1-го підтипу в 96 % [18, 19]. Сибірський підтип за відповідними амінокислотами вищезазначеного антигену Е в 78-81 % відповідає східному підтипу [20].

В експериментах на тваринах встановлено, що вірулентність підтипів ВКЕ різна [18]. Зіставляючи клінічні дані, представлені авторами колишнього



Мал. 1. Філогенетичне дерево вірусів КЕ за нуклеотидами Е-білка (S-TBE – східний підтип ВКЕ, W-TBE – західний підтип ВКЕ).

СРСР і Західної Європи, створюється враження, що східний підтип ВКЕ спричиняє тяжчі форми КЕ. Але, з іншого боку, залишається питання – можливо, тяжкість описаних клінічних форм КЕ залежить не тільки від підтипу вірусу, але й від різної класифікації і визначення тяжкості представлених клінічних форм захворювання, оскільки немає робіт, де зіставляються критерії тяжкості захворювання східних і західних авторів [2, 14, 15]. Існують навіть різні класифікації КЕ, наприклад, західні автори виключають гарячкову (загальноінфекційну форму) захворювання, яка існує в класифікації, складеній східними авторами [21].

Епідеміологія

Джерелом і резервуаром ВКЕ в природі є дрібні гризуни, вектором перенесення вірусу – кліщі, які залишаються і резервуаром вірусу. Кліщ, який заразився ВКЕ, залишається до кінця свого життя небезпечним переносником [2, 14].

Цикл розвитку кліща складається з 4 фаз – яйце, ларва, німфа і дорослий кліщ. Він триває від 6 міс. до 8 років (у середньому 2 роки). Тривалість кожного періоду різна, залежить від природних умов. Число кліщів помітно зростає, коли літо вологе, а зима не холодна. Кліщі *I. persulcatus* активніші в квітні-травні, а кліщі *I. ricinus* – в липні-серпні. Захворюваність КЕ відстає від піку числа кліщів на 2-3 тижні [2, 8, 11, 14].

При укусі кліщ виділяє антикоагулянти, ферменти і анестезуючі речовини, які знаходяться в слині кліща, тому укусу можна не відчувати. Укус німфи майже завжди безболісний, тому люди часто заперечують укус кліща. Число таких людей, хворих на КЕ, складає, за даними різних авторів, від 15 до 62 %. Тому в ендемічних районах факт перебування в природі часто вважають як сприяючий чинник захворіти на КЕ [1, 2, 14, 22].

Кліщі *I. ricinus* більш поширені у Східній Європі, в тому числі і в прибалтійських країнах. Кліщі *I. persulcatus* знайдені тільки в східних районах Латвії та в південних і східно-південних районах Естонії [5, 6, 11]. За спостереженням ентомологів, існує тенденція зростання кількості кліщів в європейських країнах [5-7]. Дані про зараженість кліщів ВКЕ в окремих європейських країнах наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Наявність вірусу кліщового енцефаліту в кліщах з ендемічних районів різних країн Європи

Країна	% заражених кліщів	Джерело літератури
Австрія	>0,44 (макс. 6,2)	23
Фінляндія	0,007-2,56	24
Італія	0,05	25
Швеція	0,1-1,0	26
Швейцарія	0,1-1,36	27
Німеччина (зони високої ендемічності)	0,3-5,3	28
Латвія	1,7-26,6 (<i>I. ricinus</i>) 0-37,0 (<i>I. persulcatus</i>)	28

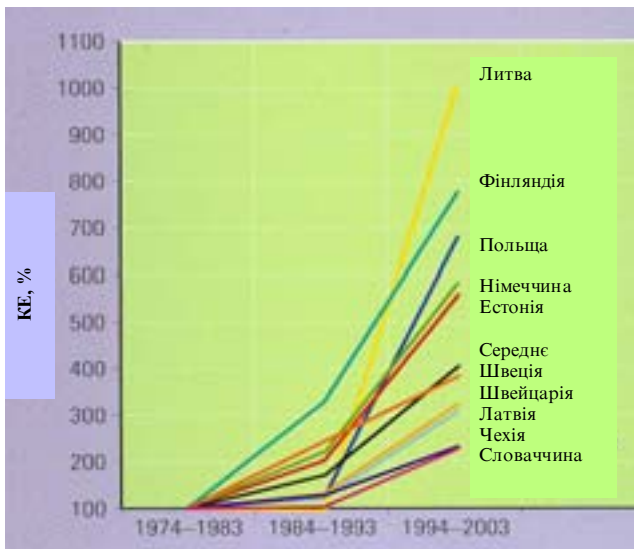
Німецькі автори I. Suss та ін., досліджуючи кліщів *I. ricinus*, зібраних у різних регіонах Німеччини, представили дані, що в середньому зараженість кліщів ВКЕ складає 8,77 %, але в окремих регіонах цифри були набагато вищими – 18,3-20,6 % [29]. У Литві зараженість кліщів ВКЕ в середньому складає 1 %, але в центральній частині країни в деяких

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

регіонах вона досягає 16 % [22]. Багато учених вважають, що відмінності в наведених цифрах залежать від того, що немає стандартизованого методу визначення вірусу в кліщах. V. Danielova [30], досліджуючи наявність ВКЕ в кліщах у гірській частині Чехословаччини, визначила, що межа заражених вірусом кліщів є 700 м над рівнем моря, тому що у вищих горах заражених кліщів не було.

Можлива також передача збудника аліментарним шляхом при вживанні в їжу сирого молока кіз і корів, при роздавлюванні кліща у момент його видалення з тіла людини і, нарешті, в науково-дослідних лабораторіях, при порушенні умов роботи, повітряно-краплинним шляхом. При аліментарному зараженні бувають сімейно-групові випадки хвороби.

Епідеміологічна ситуація в країнах центральної Європи і Прибалтики наведена на малюнку 2.



Мал. 2. Зростання захворюваності КЕ (%) у країнах Європи (J. Süss, 2005).

При зараженні ВКЕ в 70-80 % випадків первинна інфекція проходить безсимптомно або з незначним підвищенням температури тіла [21]. Як після інспірантної, так і після симптоматичної форми КЕ імунітет залишається довічно [1, 2].

Частота виявлення антитіл проти ВКЕ серед здорового населення в ендемічних районах Європи представлена в таблиці 2.

У західноєвропейських країнах в 80-90 % випадків КЕ спостерігається в період літніх відпусток, під час випадкових відвідин лісних місцевостей [2, 21]. Навпаки, в прибалтійських країнах в основному

на КЕ хворіють люди старші 40 років, часто пенсіонери, безробітні, які збирають гриби або ягоди в літньо-осінній сезон через низький рівень життя [5-7]. Таким чином, в якомусь сенсі, у вказаних країнах КЕ може бути економічно-соціальною проблемою, тому що на це захворювання хворіє і групою ризику є саме соціально-уразлива частина населення.

Таблиця 2

Наявність антитіл проти ВКЕ серед здорового населення в Європі

Країна	Населення (%)	Джерело літератури
Австрія	4-8 (14)	21, 27
Словенія	4-13	31
Фінляндія	0,3-5	32
Польща	5-17	33
Норвегія (південна)	2,4	34
Швеція	4-22	24
Франція	1-2	33
Естонія	3-14	33
Німеччина (Баден-Вюртенберг)	0-43	35
Литва	3,0	36

Захворюваність дітей КЕ нижча, ніж дорослого населення. Діти молодші 15 років в Естонії складають 20 % від усіх захворілих на КЕ, в Литві – 7,6 %, у Латвії захворюваність дітей у 2 рази нижча, ніж дорослих [5-7]. Наймолодша дитина, яка хворіла на КЕ, мала 3,5 міс. [37].

Патогенез

ВКЕ потрапляє в організм людини через пошкоджену укусом кліща шкіру. Далі він розмножується в шкірних клітинах і через лімфу потрапляє в регіональні лімфатичні вузли. Звідти, після циклу реплікації, вірус потрапляє у кров. Під час первинної віремії вірус попадає в печінку, селезінку, м'язи, міокард, ендокринні та екзокринні залози, де продовжується його реплікація. Біля 30 % осіб, заражених ВКЕ, після масивної реплікації вірусу у вищезгаданих органах переносять вторинну віремію, під час якої ВКЕ проходить гематоенцефалічний бар'єр і досягає клітин головного мозку [1, 14, 38]. Встановлений прямий зв'язок між рівнем віремії і розповсюдженням ВКЕ в клітинах мозку [1].

Патоморфологічні зміни центральної нервової системи при КЕ мають специфічні ультраструктурні патогномонічні зміни і особливу локалізацію [2]. Ці зміни відрізняють ВКЕ від інших вірусів, які є причиною інших енцефалітів. КЕ є поліоенцефаломієлітом з ураженням оболонок мозку. ВКЕ уражає особливо нейрони і менше клітини глії, поширюється від одно-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

го нейрона до іншого прямо, через аксони та інтрацелюлярні простори. Паренхіма головного мозку страждає від цитолізу клітин і подальшої запальної відповіді. Найбільше уражаються ділянки сірої речовини – клітини цервікального відділу хребетного мозку, *truncus cerebellaris*, мозочок (особливо *nucleus dentatus*) і субкортикоідальні ядра [39, 40].

Клініка

Інкубаційний період при КЕ від 2 до 28 діб (у середньому 7-14). Клінічні симптоми КЕ першої фази відповідають першій фазі віремії. Це неспецифічні симптоми: гарячка, астения, головні та м'язові болі, іноді нудота, блювота, катаральні явища [1, 2]. У цій фазі лабораторними показниками, характерними для КЕ, є лейкопенія і тромбоцитопенія [41]. Тривалість цього періоду від 2 до 4 днів (іноді 1-8). Після цього періоду настає «одужання», яке може тривати від 1 до 20 днів (в середньому 5-8). Після

цього періоду в одній третині хворих настає друга хвиля гарячки, відповідна другій фазі віремії, під час якої настає ураження центральної нервової системи. Двохвильова клінічна форма КЕ в Європі визначена у 70-71,6 % хворих [1, 2, 14, 16].

За даними різних авторів, в ендемічних регіонах цього захворювання спостерігаються геміпарез (від 0 до 2,7 %), бульбарний синдром (0-11 %), зміни свідомості (14-35 %), судоми (0-3,3 %), тремор (2,9-7,8 %) й атаксія (7,3-43 %) [16, 42-48] (табл. 3).

Патологічні зміни при дослідженні магнітним резонансом при КЕ знайдені у 18 % хворих. Ці зміни в основному локалізуються в ділянці *thalamus*, мозочка, довгастого мозку і субкортикальних ядер [40].

Незважаючи на те, що клініка КЕ описана багатьма авторами, дуже складно зіставити ці дані. У літературних джерелах західних авторів описа-

Таблиця 3

Клінічні симптоми КЕ

Критерій	Швейцарія	Німеччина	Хорватія	Югославія	Швеція	Словенія	Польща	Литва
Рік	1981	1966	1998	1980	1997	2000	1984	2002
Джерело літератури	42	43	44	45	46	47	48	16
Кількість пацієнтів	234	300	92	315	85	60	215	133
Симптоми (%):								
біль голови	74,0			100,0		98,3		95,5
погмарення свідомості	29,0	17,0	32,6	13,7	20,0		31,0	14,3
судоми	2,0	1,3	1,0				3,3	21,8
атаксія		7,3	43,0		25,9			21,8
геміпарез		2,7	0,25		0,0			26,0
зміни психіки			1,1					
тремор			22,0	78,0	9,4	50,0	31,6	21,8
бульбарні парези		1,1		3,5	2,4			3,7
парези периферичних нервів			11,0	6,3	10,6	3,3	8,8	1,5

на клінічна картина КЕ, збудником якого є західний субтип вірусу КЕ. За їх даними, менінгеальна форма КЕ спостерігається від 6,3 до 63,0 %, менінгоенцефалітна – від 24,0 до 85,9 % і менінгоенцефаломієлітна – від 4,2 до 17,6 %, інші форми – від 0,3 до 9,0 % (табл. 4).

Навіть в одній і тій же Хорватії у 1998 р. клінічні дані про КЕ різні в північному і східному регіонах [44]. Ці відмінності клінічної картини КЕ можна пояснити або відмінностями вірулентності окремих субтипів ВКЕ, або різним визначенням клінічної форми КЕ різними авторами.

Дослідження КЕ в прибалтійських країнах опубліковані переважно в західноєвропейських журналах.

Вони базуються, в основному, на ретроспективному аналізі клінічного матеріалу вищезгаданих країн. У Латвії загальноінфекційна форма КЕ трапляється в 30 %, менінгеальна форма – в 60 % випадків. В Естонії менінгеальна форма КЕ складає більше 80 % випадків [5, 6, 11]. У Литві дані про КЕ також досить контраверсні: одні автори загальноінфекційну форму КЕ визначили в 3,5 % випадків, менінгеальну – в 20 %, енцефаломієлітну – у 8 %, менінгоенцефалітну – в 66 % і менінгоенцефаломієлітну – в 2 % [7, 12]. За даними А. Міцкене [16], менінгеальна і менінгоенцефалітна форми встановлені по 43,6 % випадків відповідно, а менінгоенцефаломієлітна – в 3,8 %.

За даними західноєвропейських авторів, па-

Клінічні форми КГ

Рік, країна, джерело літератури	Кількість пацієнтів	Загальної інфекційної форма, %	Менінгіт, %	Менінгоенцефаліт, %	Менінгоенцефаломієліт, %
1996, Німеччина [43]	300		50,0	38,0	12,0
1998, Хорватія [44]	92		9,8	85,9	4,3
1995, Франція [49]	21	4,8	28,6	62,0	4,8
1987, СНД (Урал) [1, 52]	190	34,6	50,6	10,6	4,2
1989, Україна (Крим) [50]	52	67,0	15,4	17,3	
1987, Росія [38]	314	24,4	58,0	12,0	3,5
1999, Німеччина [40]	656		49,0	41,0	10,0
1984, Польща [48]	215		58,1	28,4	6,9
1992, Австрія [37]	117		61,0	24,0	15
1994, Словенія [53]	1044		63,0	30,1	6,9
1975, Чехія [54]	633	0,7	6,3	84,0	9,0
2002, Литва [16]	133		43,6	43,6	3,8
1979, Німеччина [55]	51		43,0	39,0	17,6

цієнти похилого віку хворіють тяжче і частіше у них бувають ускладнення КЕ. За даними німецьких і шведських авторів, мала концентрація специфічних антитіл класу IgM проти ВКЕ під час гострого ураження центральної нервової системи є поганим прогностичним показником [56, 57].

Клініка КЕ у дітей, в основному, буває менш яскравою і без ускладнень. КЕ, за даними авторів західноєвропейських і американських країн, у дітей в 80-95 % перебігає у формі менінгіту і не залишає жодних залишкових явищ, а ускладнення дуже рідкісні (епілепсія, деякі інтелектуальні зміни) [1, 14, 47]. Описаний тільки один смертельний вислід у дитини 3,5 міс. [37].

У Литві в 1999-2003 рр. нами було обстежено 81 пацієнта віком від 2 років 7 міс. до 17 років. Діагноз КЕ поставлений за клінічними даними, цитоз у лікворі більш ніж 8×10^6 /л клітин і наявність специфічних антитіл класу IgM проти ВКЕ. Двохвильовий клінічний перебіг КЕ знайдено у 75,3 %, менінгеальна форма – у 74,1 %, енцефалітна форма середньої тяжкості – у 24,7 % і тяжка – у 1,2 % обстежених дітей. Парез спінальних нервів був у 2, а церебробульбарних нервів – у 3 дітей. Повне одужання при виписуванні дітей, хворих на КЕ, було в 92,6 % випадків, решта дітей видужала протягом 3 міс. Тільки в одному випадку парез спінальних нервів залишився більше 3 років [58, 59].

За даними російських авторів, при зараженні ВКЕ східного типу летальність складає від 5 до 20 %, парез м'язів рук – від 3 до 10 % випадків. У західноєвропейських країнах, де ніколи не знайдено східного субтипу ВКЕ ні в крові хворих, ані в кліщах, летальність від КЕ коливається від 0 до 3,9 %, а парези знайдені від 3,0 до 23,5 % [2, 14]. Можна сумніватися, що окремі субтипи ВКЕ можуть викликати таку велику різницю вірулентності. У західно-

європейських країнах антитіла проти ВКЕ знайдені з частотою від 1 до 20 % здорового населення. Навпаки, у здорового російського населення ендемічних регіонів антитіла проти ВКЕ виявлені майже у 100 % [2]. Тому можна підозрювати, що висока летальність від КЕ може залежати від різного підходу до визначення клінічних форм КЕ.

У Новосибірську (Росія) в 1999 р. описано 8 смертельних випадків КЕ, коли був явно виражений у хворих геморагічний синдром. Ці випадки були при зараженні ВКЕ східного підтипу [20].

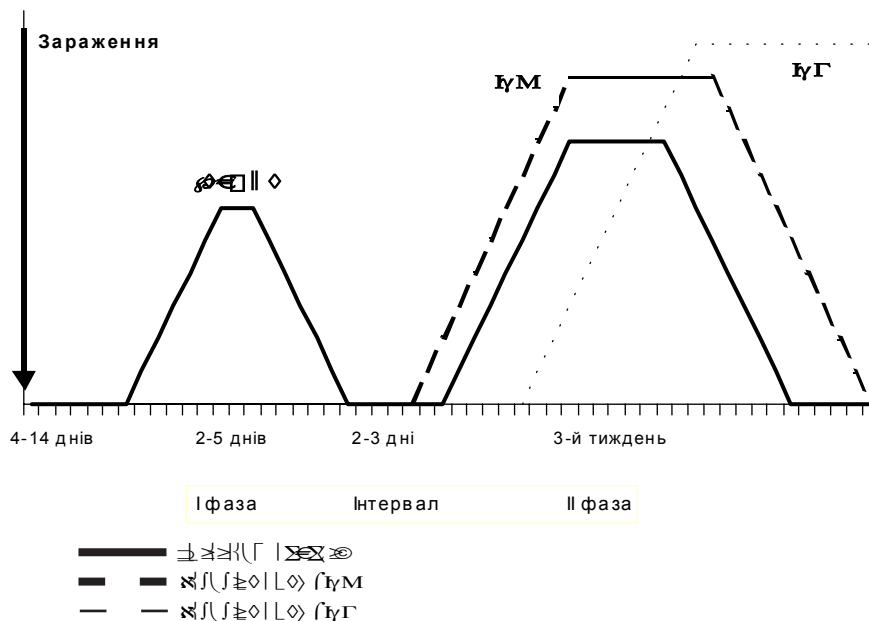
У Центральній Європі описані випадки змішаної інфекції – КЕ й інших інфекцій, що передаються кліщами. КЕ і бореліоз Лайма трапляються в 15 % випадків в ендемічних регіонах Польщі [60]. Таке поєднання двох інфекцій обтяжує перебіг КЕ не тільки у дорослих, але й у дітей [61]. Частіше такі мікст-інфекції виникають після укусу кліща *I. persulcatus*. Описана мікст-інфекція КЕ та ерліхіозу в Чехії [62, 63].

Діагностика

Діагностика КЕ базується на визначенні антитіл класу IgM (ELISA) проти ВКЕ (мал. 3) у сироватці крові або в лікворі, наявності епідеміологічного анамнезу, клінічних симптомів і запальних змін цереброспінальної рідини. Ураження ЦНС з'являються через 2-4 тижні після попадання ВКЕ в організм, антитіла класу IgM можна визначити у багатьох випадках захворювання вже під час ушпиталення хворого [38].

Є ризик одержати несправжньо позитивні реакції антитіл класу IgM проти ВКЕ через перехресні реакції з іншими вірусами класу флавівірусів. У таких випадках, коли є вказівки на вакцинацію проти КЕ або японського енцефаліту, проти *Ferbis flava* або інші сумніви, позитивні результати визначення антитіл класу IgM необхідно перевірити реакцією нейтралізації [1, 2, 38].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 3. Серологічна діагностика КЕ.

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можна визначити РНК ВКЕ у кліщах. Ця методика визначення вищезазначеної нуклеїнової кислоти ВКЕ в церебральній рідині або в сироватці крові хворого на сьогодні в широкій практиці ще не застосовується.

У цереброспінальній рідині при КЕ визначають помірно виражений плеоцитоз (100-400 клітин в 1 мм³). На початку хвороби в лікворі виявляють від 50 до 70 % полінуклеарів, пізніше – лімфоцити. Кількість білка – в межах норми або трохи збільшена, глюкоза – у межах норми [40, 47, 57].

Диференційна діагностика

Біль голови, менінгеальні симптоми, лейкоцитоз, збільшення кількості С-реактивного білка у крові, лейкоцитоз або лімфоцитоз у лікворі – ці симптоми ураження центральної нервової системи вимагають від лікаря диференціювати КЕ від бактерійних і вірусних менінгітів й інших хвороб нервової системи:

- бактерійних менінгітів і менінгоенцефалітів;
- хвороби Лайма (нейробореліозу);
- ерліхіозу;
- поліомієліту;
- Коксакі-вірусної інфекції;
- ентеровірусної інфекції;
- паротитного менінгоенцефаліту;
- корового менінгоенцефаліту;
- герпетичного менінгоенцефаліту;
- лімфоцитарного хориоменінгіту;

- японського менінгоенцефаліту;
- Східного і Західного кінського енцефаліту;
- аденовірусної інфекції;
- туберкульозного менінгіту;
- лептоспірозного менінгіту;
- лістеріозного менінгіту;
- гарячки Ку;
- гарячки Західного Нілу;
- енцефаліту Сент Луї.

В ендемічних регіонах КЕ найчастіше доводиться диференціювати від нейробореліозу. Це дуже важливо тому, що для лікування цього захворювання необхідно застосовувати антибіотики (цефалоспорини, макроліди або доксициклін). В Європі все частіше доводиться диференціювати КЕ від гострого ерліхіозу [62-64].

Лікування

Хворих на КЕ рекомендується госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії через тяжке ураження центральної нервової системи [2]. Етіотропного і специфічного лікування не існує, застосовується симптоматична терапія – сольові розчини, анагетіки, антипіретіки. В колишньому Радянському Союзі застосовували для лікування КЕ інтерферон [65] і глюкокортикоїди, але клінічно рандомізованих досліджень, які могли б підтвердити ефективність цих медикаментів, немає [2]. А. Міцкене встановила, що хворі, які одержали лікування глюкокортикоїдами в гострій фазі КЕ, мають підвищений ризик більш три-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

валого періоду одужання [16]. Середній ліжко-день при КЕ – від 10 до 14 днів, ліжковий режим рекомендується продовжувати до нормалізації температури. Рекомендується рання реабілітація реконвалесцентів КЕ для профілактики залишкових явищ.

Прогноз

В Європі смертність від КЕ в середньому складає від 0 до 3,9 %, парези – від 0 до 9,8 % [53, 55].

Період реконвалесценції після перенесеного КЕ триває приблизно рік. Проведені в Югославії [45], Швейцарії [42] і Швеції [46] ретроспективні дослідження, як і схожі інші клінічні спостереження, показали, що неврологічні симптоми (тремор, зміни координації, рівноваги, порушення мислення різної інтенсивності), які можна назвати постенцефалітним синдромом, існують більш ніж у третини перехворілих на КЕ.

Проведені у Швеції [46], Словенії [66] і Литві [16] проспективні клінічні студії показали, що залишкові явища після КЕ, які негативно впливають на якість життя, визначені у 40,0, 26,0 і 29,7 % перехворілих на цю хворобу відповідно. Залишкові явища виявляються як неврокогнітивні симптоми постенцефалітного синдрому.

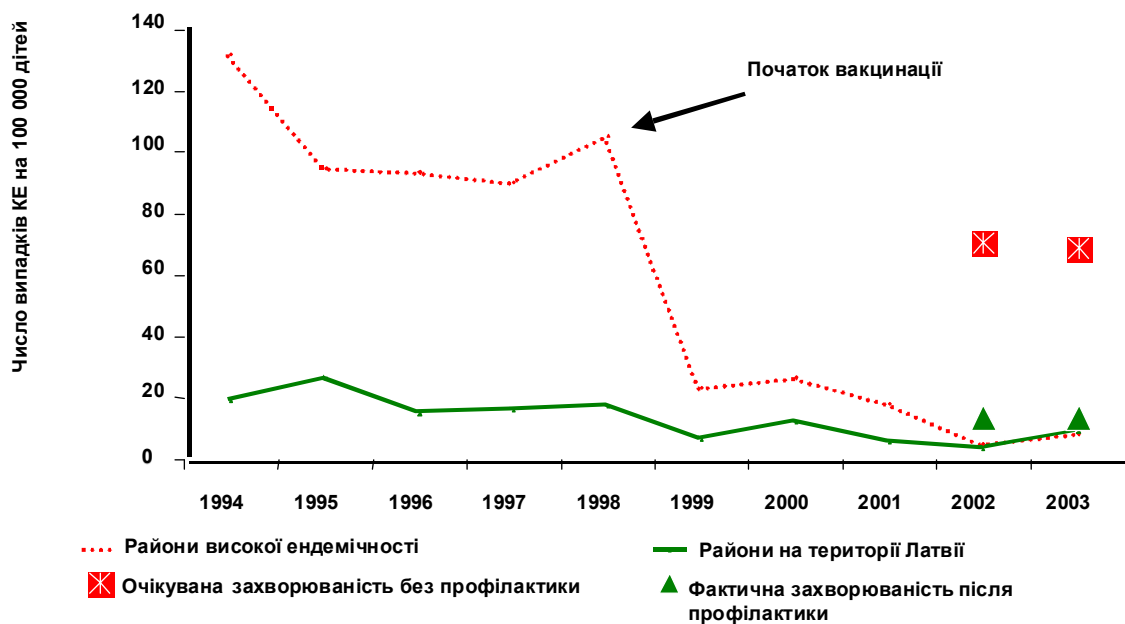
Даних про повільне прогресування КЕ в західній літературі не вдалося знайти. Навпаки, багато авторів колишнього Радянського Союзу описали такі форми КЕ у 1-3 % хворих, а в ендемічних регіонах навіть у 8-12-21 % випадків. Ті ж автори визнають, що важко визначити реальну частоту цих форм, тому що деякі автори виключають

із загального числа хворих на КЕ тих, які хворіли на інапарантні форми. Навпаки, інші автори визнають загальноінфекційні форми КЕ, тому відсоток прогресуючих форм захворювання може різнитися. Основними поволі прогресуючими формами КЕ є енцефаломієліт, епілепсія Кожевникова або синдром Кожевникова, схожий на латеральний аміотропний синдром. При обстеженні хворих на вищезгадані захворювання в цереброспінальній рідині знайдені запальні зміни. При детальному обстеженні з метою виявлення етіологічного чинника був знайдений ВКЕ в лікворі або в мозковій тканині [2, 14, 66, 67].

У клініці інфекційних хвороб Каунаського медуніверситету в 2005 р. було обстежено 177 осіб, що перенесли КЕ в 2001-2002 рр. Серед обстеженого контингенту у 19,2 % виявлена інвалідність через перенесений КЕ. Більшість цих осіб була під наглядом сімейних лікарів (91,8 %), і лише одиниці були під наглядом невропатолога або інфекціоніста. Це ще раз підтверджує значущість КЕ як захворювання з частими залишковими явищами, які обмежують працездатність [68].

Профілактика

Єдиним ефективним профілактичним заходом проти КЕ є вакцинація. З 1976 р. в Європі застосовується FSME – IMMUNO вакцина (Австрія), до складу якої входить інактивованій підтип *Neudoerfl* ВКЕ, вирощений в клітинах курячого ембріона. Одна



Мал. 4. Ефективність вакцинації дітей проти КЕ в районах високої ендемічності Латвії (за даними Латвійського центру санепідемнагляду, 2004).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

доза вакцини містить 2 мкг антигену ВКЕ, ад'ювантом служить $Al(OH)_3$, стабілізатор – людський альбумін. Після повної 3-разової вакцинації протективні антитіла знайдені у 98 % вакцинованих осіб. Повторна одноразова ревакцинація через 5 років. Ця вакцина захищає від обох підтипів ВКЕ [69, 70].

В 1991 р. з'явилася інша вакцина – *Енсерур* (Німеччина). До складу цієї вакцини входить інактивованій підтип ВКЕ К23. Одна доза вакцини містить 1,5 мкг антигену ВКЕ. У західноєвропейській медичній літературі немає публікацій про вакцину проти КЕ, яку готує Інститут поліомієліту і вірусного енцефаліту в Москві [2, 70].

Ефективність вакцинації проти КЕ відмінно представлена на прикладі Австрії. До початку вакцинації в 1982 р. в Австрії, де проживає 7,5 млн жителів, у тому числі 5 млн у зоні великої ендемічності КЕ, щорічно захворюваність КЕ складала від 300 до 700 випадків. У 1999 р., після проведеної вакцинації 80 % населення, а в зонах великої ендемічності навіть 90 % населення, був зареєстрований тільки 41 випадок КЕ. У сусідній Чехії, де було вакциновано тільки 10 % населення, в 1999 р. було 490 випадків КЕ. Загальна вакцинація показала велику ефективність і дала величезний економічний ефект [2, 70, 71].

У прибалтійських країнах вакцинація проти КЕ розпочата в 1997-1998 рр. В 1998 р. в Латвії в 21 районі високої ендемічності було вакциновано 5 940 дітей. Наступного року захворюваність КЕ в цих районах знизилася на 4,7 % порівняно з іншими районами, в яких захворюваність КЕ виросла на 12 % порівняно із захворюваністю в попередні роки (мал. 4).

Останніми роками в Західній Європі відмовилися від використання специфічного імуноглобуліну проти КЕ. Це пов'язано з виявленням тяжкого КЕ, що розвинувся в осіб після пасивної профілактики імуноглобуліном. Це пов'язано із специфічним імунопатологічним механізмом, властивим флавівірусам. Цей механізм називається «посиленням інфекції», залежної від наявності антитіл, які потягують перебіг КЕ. Феномен схожий на «синдром Денге» у випадках геморагічної гарячки Денге [72-75].

Для профілактики КЕ також застосовуються неспецифічні заходи. Це догляд за лісопарками, відлякуючі та шкірно-захисні креми і мазі від кліщів, використання імпрегнованого захисного одягу для людей, які працюють у лісі. Використання різних хімічних препаратів, які могли зменшити популяцію кліщів, бажаного ефекту не дали. При відвідуванні лісів і парків рекомендується через кожні 4 год оглянути тіло, носити світлий одяг.

Велику роль відіграє своєчасна і постійна просвітницька робота серед населення про значущість вакцинації для профілактики КЕ, особливо групи підвищеного ризику (мисливці, лісові працівники, збирачі лісових ягід, грибів та ін.).

Література

1. Monath T., Heinz F. Flaviviruses // Fields B., Knipe D., Howley P. et al., editors. Fields Virology. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. – P. 961-1034.
2. Dumpis U., Crook D., Oksi J. Tick-borne encephalitis // Clin. Infect. Dis. – 1999. – V. 28. – P. 882-890.
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. – V. 12. – P. 373-375.
4. Anonymous. www.tbe-info.com. ISW-TBE-Epidemiology of TBE; 2000.
5. Kutsar K. www.tbe-info.com. ISW-TBE-Reports. Estonia; 2000.
6. Lucenko I., Perevoscikovs J. www.tbe-info.com. ISW-TBE-Reports. Latvia; 2000.
7. Zygtiene M. www.tbe-info.com. ISW-TBE-Reports. Lithuania; 2000.
8. Lindgren E., Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change // Lancet. – 2001. – V. 358. – P. 16-19.
9. Schneider H. Uber epidemische acute "Meningitis serosa" // Wien. Klin. Wschr. – 1931. – V. 44. – P. 350-352.
10. Зильбер Л.А. Весенне-летний клещевой энцефалит // Архив биол. наук. – 1939. – V. 56. – P. 255-261.
11. Василенко В.А., Потоцкий А.А., Чернышова М.Г. Клещевой энцефалит в Эстонской ССР // Журн. микробиол. – 1990. – № 9. – С. 43-47.
12. Bagdoniene V., Laiskonis A., Vilyvyti D. Tick-borne encephalitis – a new problem of Lithuania // Medicina. – 1996. – V. 32. – P. 544-550.
13. Vingre I., Nesaule V., Kalvelis G. Tick-borne encephalitis. – Riga, Latvia: Zvaigzne, 1984. – P. 30-84.
14. Gersikova M., Kaluzova M. Biology of tick-borne encephalitis virus // Acta Virol. – 1997. – V. 41. – P. 115-124.
15. Mickenl A., Vene S., Golovjova I. et al. Tick-borne encephalitis virus from Lithuania // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – V. 20, N 12. – P. 86-88.
16. Mickienl A. A prospective study on clinical course and outcome of tick-borne encephalitis: Summary of doctoral dissertation. – Kaunas, 2002.
17. Mavtchoutko V., Vene S., Haglund M. et al. Characterization of tick-borne encephalitis virus from Latvia // J. Med. Virol. – 2000. – V. 60. – P. 216-222.
18. McMinn P. The molecular basis of virulence of the encephalitogenic flaviviruses // J. Gen. Virol. – 1997. – V. 78. –

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

P. 2711-2722.

19. Esker M., Allison S.L., Meixner I., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne viruses from Europe and Asia // *Ibid.* – 1999. – V. 80. – P. 179-185.
20. Ternovoi V.A., Kurzhukov G.P., Sokolov Y.V. et al. Tick-borne encephalitis virus with Hemorrhagic Syndrome, Novosibirsk Region, Russia, 1999 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – V. 9. – P. 6-9.
21. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – Санкт-Петербург, 2000. – 485 с.
22. Jucevičius A. Erkinio encefalito epidemiologinė situacija Lietuvoje: Daktaro disertacija. – Kaunas, 2003.
23. Labuda M., Stözner D., Kozuch O. et al. Tick-borne encephalitis virus activity in Styria, Austria // *Acta Virol.* – 1992. – V. 37. – P. 187-190.
24. Saikker P. Tick-borne viruses // *Med. Biol.* – 1975. – V. 53. – P. 317-320.
25. Verani P., Cuifolini M.G., Nicoletti L. et al. Circulation TBE virus in Italy: Seroepidemiological and Ecovirological Studies // *Kund C editor. Tick borne Encephalitis.* – Wien: Facultas, 1981. – P. 265-272.
26. Gustafson R. Epidemiological studies of Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1994. – Suppl. 92.
27. Matile H., Ferrari E., Aeschlimann A., Wyler R. Die Verbreitung der Zecken-Enzephalitis in der Schweiz. Ein Versuch zur Erstellung eines Katasters der Naturherde aufgrund einer seroepidemiologischen Untersuchung des Forstpersonals im Mittelland // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1981. – Bd. 111. – S. 1262-1269.
28. Süss J., Schrader C., Abel U. et al. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000) // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, Suppl. 33. – P. 34-42.
29. Süss J., Klaus C., Diller R. et al. TBE incidence versus virus prevalence // VIII Internat. Potsdam Symposium on tick-borne encephalitis. – Iena, 10-12 mars 2005. – P. 10.
30. Danielova V. The risk of tick-borne diseases rises to higher altitudes in Central Europe (Czech Republic) // *Ibid.* – Iena, 10-12 mars 2005. – P. 6.
31. Cizman M., Avsic-Zupanc T., Petrovec M. et al. Seroprevalence of Ehrlichiosis, Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis infections in children and young adults in Slovenia // *Wien. Klin. Wschr.* – 2000. – V. 112. – P. 842-845.
32. Xan X., Aho M., Vene S. et al. Studies on TBE epidemiology in Finland (and Lithuania) // *Inf. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, Suppl. 33. – P. 48-49.
33. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines // *Vaccine.* – 2003. – V. 21. – S1/19:35.
34. Sharpaas T., Sundoy A., Breur A.L. et al. Skogflattencefalit in Norge // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 2002. – V. 122. – P. 30-32.
35. Oehme R., Hartelt K., Backe H. et al. Foci of tick-borne diseases in southwest Germany // *Ist. J. Med. Microbiol.* – 2002. – V. 291, Suppl. 33. – P. 22-29.
36. Jucevičius A., Vapalathi O., Laiskonis A. et al. Prevalence of tick-borne-encephalitis virus antibodies in Lithuania // *J. Clin. Virol.* – 2002. – N 1. – P. 23-27.
37. Anibbauer H., Dornbuch H., Spork D. et al. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child // *Eur. J. Pediatr.* – 1992. – V. 151. – P. 743-744.
38. Hofmann H., Kunz C., Heinz F. Laboratory diagnosis of tick-borne encephalitis // *Arch. Virol.* – 1990. – Suppl. 1. – P. 153-159.
39. Kurnevey C. Contribution to the histology of tick-borne encephalitis // *Acta Neuropathol.* – 1978. – V. 43. – P. 179-183.
40. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients // *Brain.* – 1999. – V. 122. – P. 2067-2078.
41. Lotric-Furlan S., Strle F. Trombocytopenia, leucopenia and abnormal liver function tests in the initial phase of tick-borne encephalitis // *Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parazitol. Infect. Dis.* – 1995. – V. 282. – P. 275-278.
42. Krech T. Die Frühsommer-meningoenzephalitis (FSME) in der Schweiz // (Thesis) Fakultät Bern, Universität Bern; 1980.
43. Kaizer R. Tick-borne encephalitis in Southwestern Germany // *Infection.* – 1996. – V. 24. – P. 398-399.
44. Anick K., Soldo I., Peric L. et al. Tick-borne encephalitis in Eastern Croatia // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – V. 30. – P. 509-512.
45. Radsel-Medvescek A., Marolt-Gomiscek M., Gajseh-Zima B. Clinical characteristics of patients with TBE treated at the University Medical Centre Hospital for Infectious Diseases in Ljubljana during the years 1974 and 1977 // *Vesnjak-Hirjan et al. editors. Arboviruses in the Mediterranean countries.* – Zbl. Bakt. – 1980. – Suppl. 9. – P. 277-280.
46. Günther G., Haglund M., Lindquist L. et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome // *J. Neurol.* – 1997. – V. 244. – P. 230-238.
47. Logar M., Arnez M., Koelb J. et al. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults // *Infection.* – 2000. – V. 28. – P. 74-77.
48. Jezyna C.Z., Zajac W., Ciesielski T. Epidemiological and clinical studies of patients affected by tick-borne encephalitis from north-east Poland // *Zbl. Bakt. Hyg.* – 1984. – V. 178. – P. 510-521.
49. Christmann D., Staub-Schmit T., Gut J.P. et al. Situation actuelle en France de l'encephalite a tique // *Med. Mal. Inf.* – 1995. – V. 25. – P. 660-664.
50. Борисова М.А., Маркешин С.И., Рязанова А.А. и др. Особенности клинических проявлений клещевого энцефалита в Крыму // *Клин. медицина.* – 1989. – Т. 67, № 12. – С. 83-85.
51. Магазник С.С., Волнова Л.И., Шахмаева О.П. Характерис-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

тика клинического течения клещевого энцефалита в Центральном Урале // Журн. невро. психиат. – 1989. – Т. 89, № 3. – С. 82-84.

52. Пригожина В.К., Семенова И.А., Маноин И.М. Характеристика клещевого энцефалита в Ленинградской области // Сов. медицина. – 1989. – № 1. – С. 83-85.

53. Pikelj F., Tomazic M., Maticic M. Severe forms of tick-borne encephalitis in Slovenia // J. Infect. – 1995. – V. 31. – P. 88-85.

54. Duniewicz M., Mertenova J., Moravcova E. et al. Mitteleuropische Zeken encephalitis in den Jahren 1969-1972 in Kreis Mittelblumen // Infection. – 1975. – V. 3. – P. 223-228.

55. Ackerman R., Rekse-Кьpper B. Die Zentralenopidische Encephalitis in der Bundesrepublik Deutschland // Fortschr. Neurol. Psychiatr. Greuzgeb. – 1979. – V. 47. – P. 103-122.

56. Kaiser R., Holzmann H. Laboratory findings in ticks-borne encephalitis – correlation with clinical outcome // Infection. – 2000. – V. 28. – P. 78-84.

57. Gьnther 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. – V. 8. – P. 17-29.

58. Кудк Т., Stundzer D., Freidl W., Pierer K. Clinical aspects of early summer meningoencephalitis in Syria // Nervenarzt. – 1992. – V. 63. – P. 205-208.

59. Mickienl A., Maionis R., Laiskonis A. Tick-borne encephalitis in children in Lithuania // 6th Nordic Baltic Congress on Infectious Diseases (Abstracts). – Palanga, Lithuania, 3-6 June 2004. – P. 163.

60. Grygviczuk S., Mierzynska D., Zdrodowska A. et al. Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997-2001 a retrospective study // Scand. J. Infect. Dis. – 2002. – V. 34, N 12. – P. 904-909.

61. Arnez M., Luznik-Bufon T. Avsic-Zupane E. et al. Cases of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – V. 22, N 12. – P. 1078-1083.

62. Zeman P., Padziora P., Cinatl I. HGE antibodies in sera of patients with TBE in the Czech Republic // Inf. J. Med. Microbiol. – 2002. – V. 291, Suppl. 33. – P. 190-193.

63. Iotric-Furlan S., Petrovic M., Avsic-Zupanc T. et al. Epidemiological, clinical et laboratory distinction between human granulocytic ehrlichiosis and the initial phase of tick-borne encephalitis // Wien. Klin. Wschr. – 2002. – V. 114, N 13-14. – P. 636-640.

64. Малиновская В.В., Волегова Т.М., Устинова О.Ю. Система интерферона при остром клещевом энцефалите и влияние на динамику клеточно-лабораторных показателей различных методов интерферонотерапии // Вопр. вирусологии. – 1995. – Т. 40, № 5. – С. 234-238.

65. Tomazic J., Pikelj F., Schwarz B. et al. The clinical features of tick-borne encephalitis in Slovenia. A study of 492 cases in 1994 // Antibiotika Monitor. – 1996. – V. 12. – P. 115-120.

66. Василенко Ф.И., Григорьева И.Г. Ранние острые и поздние последствия клещевого энцефалита // Журн. невропатол.

психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1987. – Т. 87, № 2. – С. 178-181.

67. Фролова Т.В., Фролова М.П., Погодина В.В. и др. Патогенез персистентных и хронических форм клещевого энцефалита // Там же. – 1987. – Т. 87, № 2. – С. 170-178.

68. Ambrapka L., Petkevicius J. Pirminis sveikatos priesiros paslaugo, suteikto persirgusiems erkiniu encefalitu, vertinimas // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. – 2005. – V. 9, N 11. – P. 753-756.

69. Schwarz B. Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990 // Wien. Med. Wschr. – 1993. – V. 143. – P. 551-555.

70. Haglund M. Tick-borne encephalitis – prognosis, immunization and virus strain characterization (Thesis). Stockholm, Sweden: Division of Infectious Diseases, the Division of Virology, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute and Swedish Institute for Infectious Disease Control; 2000.

71. Kunz C., Hofmann H., Dippe H. Early summer meningoencephalitis vaccination, a preventive medicine measure with high acceptance in Austria // Wien. Med. Wschr. – 1991. – V. 141. – P. 273-276.

72. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T. et al. Severe tick borne encephalitis following passive immunization // Eur. J. Pediatr. – 1996. – V. 155. – P. 775-779.

73. Arras C., Fescharek R., Gregersen J. Do specific hyperimmunoglobulins aggravate clinical of tick-borne encephalitis? // Lancet. – 1996. – V. 347. – P. 1331.

74. Ferenczi E., Jankovics A., Molnar E., Berencsi G. Does the suboptimal antibody level aggravate the course of tick-borne encephalitis? // Acta Microbiol. Immunol. Hung. – 1999. – V. 46. – P. 394-395.

75. Kluger G., Schottler A., Waldvogel K. et al. Tick-borne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 1502.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN EASTERN EUROPE AND BALTIC COUNTRIES

A. Layshkonis

SUMMARY. Modern information concerning a widespread endemic disease – tick-borne encephalitis is adduced in the article. About 10 000 clinical cases of tick-borne encephalitis (TBE) are registered every year. During the last decade of the XXth century is marked raising of morbidity in all countries of Europe, especially in Baltic countries (Lithuania, Latvia, Estonia) where from 1 000 to 2 000 cases of TBE are registered annually. The history of its discovery, etiology, epidemiologic data, pathogenesis, clinics, diagnostics and differential diagnostics, treatment and prophylaxis, including modern antiTBE vaccination, are shown.