

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Erkinis encefalitas: epidemiologija, klinikiniai ir diagnostikos ypatumai, profilaktika**  
**Tick-Borne Encephalitis: Epidemiology, Clinical and Diagnostics Presentation, Vaccination**

Andželika Pilvelytė VI kursas, 10 grupė

**Klinikinės medicinos institutas**  
**Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika**

Darbo vadovas

Dr. docentė Daiva Radzišauskienė

Konsultantas

Dr. docentė Daiva Radzišauskienė

Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikos vadovas

Prof. dr. Ligita Jančorienė

2023-05-17

Studento elektroninio pašto adresas: andzelika.pilvelyte@mf.stud.vu.lt

## TURINYS

<b>SANTRAUKA</b> .....	2
<b>SUMMARY</b> .....	3
<b>ĮVADAS</b> .....	4
<b>1. ERKINIO ENCEFALITO YPATUMAI</b> .....	5
1.1. Alimentinis erkinio encefalito viruso plitimo kelias ir jo sukeltas erkinis encefalitas.....	5
1.2. Erkinio encefalito ypatumai vaikams.....	7
1.3. Erkinio encefalito atvejų aprašymai.....	8
1.4. Sunki erkinio encefalito eiga ir jos prognostiniai veiksniai.....	14
<b>2. TYRIMO METODIKA</b> .....	15
2.1. Mokslinio tyrimo tipas.....	15
2.2. Sisteminės literatūros apžvalgos protokolas.....	15
2.2.1. Straipsnių įtraukimo kriterijai.....	16
2.2.2. Straipsnių atmetimo kriterijai.....	16
2.2.3. Informacijos šaltiniai.....	16
2.2.4. Duomenų paieškos strategija.....	16
2.2.5. Straipsnių atrankos procesas.....	16
2.2.6. Pagrindiniai straipsnių, įtrauktų į sisteminę literatūros apžvalgą, duomenys.....	16
<b>3. STRAIPSNIŲ SISTEMINIMAS IR ANALIZĖ</b> .....	17
3.1. Duomenų paieškos rezultatai.....	17
3.2. Straipsnių, įtrauktų į sisteminę literatūros apžvalgą, charakteristikos.....	18
<b>4. REZULTATAI</b> .....	20
4.1. Erkinio encefalito epidemiologija.....	20
4.2. Erkinio encefalito klinikiniai ypatumai.....	23
4.3. Erkinio encefalito pasekmės.....	26
4.4. Erkinio encefalito diagnostikos ypatumai.....	26
4.5. Erkinio encefalito profilaktikos priemonės.....	28
<b>APTARIMAS</b> .....	30
<b>IŠVADOS</b> .....	31
<b>PASIŪLYMAI</b> .....	32
<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS</b> .....	33

## SANTRAUKA

**Darbo pavadinimas.** Erkinis encefalitas: epidemiologija, klinikiniai ir diagnostikos ypatumai, profilaktika.

**Problemos aktualumas ir tikslas.** Erkinis encefalitas yra sunki ūminė neuroinfekcinė liga. Dėl šiltėjančio klimato endeminės zonos plečiasi, susirgimo atvejai fiksuojami ir žiemos mėnesiais. Tai lemia, kad sergamumas erkinio encefalitu kasmet vis didėja. Ši liga gali sukelti sunkias, negrįžtamas neurologines, neuropsichologines pasekmes arba net mirtį. Tad šio darbo tikslas - atlikti sistemine literatūros apžvalgą ir aptarti erkinį encefalitą, jo epidemiologiją, klinikinius ir diagnostikos ypatumus, pasekmes ir profilaktikos priemones.

**Tyrimo metodika.** Šio baigiamojo darbo tipas - sisteminė literatūros apžvalga. Literatūros paieška atlikta naudojantis kompiuterine bibliografinė baze „*PubMed*“. Atrinkti straipsniai, kurie buvo publikuoti 2018 – 2023 metų laikotarpiu anglų kalba ir kuriuose pateikiami duomenys apie erkinį encefalitą, jo epidemiologiją, klinikinius ir diagnostikos ypatumus, išėitis ir profilaktiką. Išplėstinės paieškos lange buvo suvesti raktinių žodžių junginiai: (*tick-borne encephalitis*) AND (*epidemiology*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*clinical features*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*diagnostic features*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*outcomes*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*prophylaxis*). Taip pat buvo pasirinkti filtrai: „*Full text*“, „*5 years*“, „*English*“, „*Humans*“.

**Rezultatai.** Iš viso pagal duomenų bazės „*PubMed*“ išplėstinės paieškos laukelyje suvestus raktinių žodžių junginius rasti 5762 moksliniai straipsniai. Aktyvavus pasirinktus filtrus, pritaikius atrankos ir atmetimo kriterijus, rasta 10 mokslinių straipsnių: keturios literatūros apžvalgos, dvi apklausos, viena sisteminė literatūros apžvalga, vienas perspektyvinis tyrimas, vienas atvejų aprašymas. Ši sisteminė literatūros apžvalga parašyta išnagrinėjus minėtas studijas.

**Išvados.** Erkinį encefalitą sukelia erkinio encefalito virusas, priklausantis *Flavivirus* genčiai, *Flaviviridae* šeimai. Skiriami trys pagrindiniai potipiai: Europos, Sibiro ir Tolimųjų Rytų. Europoje erkinio encefalito virusą transmisiniu keliu perduoda *Ixodes ricinus* ir *Ixodes persulcatus* erkės. Alternatyvus plitimo kelias yra alimentinis, vartojant viremija sergančių avių, ožkų, karvių nepasterizuotą pieną ir jo produktus. Klinikinis pasireiškimas gali varijuoti nuo serokonversijos be žymesnių klinikinių požymių iki mirties. Simptominė erkinio encefalito infekcijos eiga gali būti dvibangė – pirma fazė (pirmoji viremija arba pirmoji karščiavimo banga) ir antra fazė (antroji karščiavimo banga arba centrinės nervų sistemos pažeidimas). Antra fazė skirstoma į meningitinę (ypač būdinga vaikams), meningoencefalitinę, meningoencefalomielitinę/radikuloneuritinę formas. Ligos išėitis priklauso nuo erkinio encefalito formos, sunkumo ir sukėlusio viruso potipio. Dauguma pacientų pasveiksta, tačiau kai kuriems išsivysto ilgalaikės neurologinės,

neuropsichiatrinės pasekmės. Erkinio encefalito diagnostiniai kriterijai yra erkinio encefalito klinikiniai simptomai, epidemiologinė anamnezė, pleocitozė smegenų skystyje, teigiami molekuliniai arba serologiniai tyrimų atsakymai. Erkinio encefalito specifinės ir nespecifinės profilaktikos priemonės yra svarbios jo sukeltam sergamumui ir mirštamumui mažinti.

**Pasiūlymai.** Erkinio encefalito atvejų skaičių būtų galima sumažinti efektyviai taikant specifinės ir nespecifinės profilaktikos priemones, įdiegiant erkinio encefalito nacionalinę vakcinacijos programą, šviečiant visuomenę bei gydytojus apie erkinį encefalitą, jo epidemiologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką, pasekmes ir prevenciją.

**Raktiniai žodžiai.** Erkinis encefalitas, epidemiologija, klinikiniai ypatumai, diagnostikos ypatumai, išėitys, profilaktika.

## SUMMARY

**Title.** Tick-Borne Encephalitis: Epidemiology, Clinical and Diagnostics Presentation, Vaccination.

**Relevance of the problem and the aim of the work.** Tick-borne encephalitis is an acute and severe neuroinfection. The endemic areas expand because of the global warming and cases are reported during winter months. This leads to the increased morbidity of the tick-borne encephalitis each year. This infectious disease can cause severe and long lasting neurological, neuropsychological outcomes or even death. Therefore, the aim of this work is to perform a systemic literature review and to analyse the tick-borne encephalitis epidemiology, clinical and diagnostic features, outcomes and prevention measures.

**Methods.** The design of this study is systemic review. The search for the literature was performed on the computer bibliographic database „*PubMed*“. Articles which are published from 2018 to 2023 and are written in English and depict the tick-borne encephalitis, its epidemiology, clinical and diagnostic features, outcomes and prevention measures were selected. Combinations of keywords used in the advanced search area were (tick-borne encephalitis) AND (epidemiology), (tick-borne encephalitis) AND (clinical features), (tick-borne encephalitis) AND (diagnostic features), (tick-borne encephalitis) AND (outcomes), (tick-borne encephalitis) AND (prophylaxis). As well, filters „*Full text*“, „*5 years*“, „*English*“, „*Humans*“ were activated.

**Results.** In total 5762 articles were identified based on keywords used in the advanced search area of the „*PubMed*“ database. 10 articles were found after the activation of of the selected filters and after the application of the inclusion and exclusion criterias. Four of these articles were literature reviews, two were surveys, one was systemic review, one was prospective study, one was case reports. This systemic review was written after the analysis of studies mentioned before.

**Conclusions.** The tick-borne encephalitis is caused by virus which belongs to *Flavivirus* genus, *Flaviviridae* family. There are three main subtypes: European, Siberian and Far East. The tick-borne encephalitis virus is transmitted by two main vectors *Ixodes ricinus* and *Ixodes persulcatus* ticks in Europe. The food borne transmission of the virus is possible by using infected goats, sheep and cows unpasteurised milk and dairy products. The clinical manifestation may vary from the seroconversion without any clinical signs to death. The symptomatic tick-borne encephalitis infection may be biphasic with the first phase (the first viraemia or the first fever wave) and with the second phase (the second fever wave or the central nervous system impairment). The second phase is divided into meningitis which mostly affects children, meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis/radiculoneuritis. Outcomes depend on the tick-borne encephalitis form, severity and virus subtype. The majority of patients recover fully. However, some of them suffer from long lasting neurological, neuropsychiatric conditions. Diagnostic criteria of the tick-borne encephalitis includes clinical symptoms, epidemiologic anamnesis, pleocytosis of the cerebrospinal fluid, positive molecular and serological tests results. The specific and non-specific prevention measures of the tick-borne encephalitis are highly important in order to decrease morbidity and mortality rate of this disease.

**Recommendations.** Morbidity rate of the tick-borne encephalitis could be reduced by the effective specific and non-specific prevention measures of the tick-borne encephalitis. As well, it is important to educate people and doctors about tick-borne encephalitis, its epidemiology, clinical manifestation, diagnostic, outcomes and prophylaxis.

**Keywords.** Tick-borne encephalitis, epidemiology, clinical features, diagnostic features, outcomes, prophylaxis.

## IVADAS

Erkinis encefalitas (EE) yra ūminė neuroinfekcija, kurią sukelia *Flavaviridae* šeimai, *Flavivirus* genčiai priklausantis EE virusas (EEV) (1,2). Egzistuoja 3 pagrindiniai EEV potipiai: Europos, Sibiro ir Tolimųjų Rytų (3). EE klinikinės eigos sunkumas ir ligonių mirštamumas priklauso nuo ligą sukėlusio EEV potipio (4,5). EE paplitęs Europos ir Azijos vidutinių platumų klimato zonų miškingose kaimo vietovėse (6), kurių aukštis virš jūros lygio yra apie 1500 metrai. Tačiau erkės randamos ir soduose, o Rytų Europoje aptinkamos urbanizuotuose parkuose (7). Erkių aktyvumui būdingas sezoniškumas, pats didžiausias būna nuo balandžio iki lapkričio mėnesio. Dėl šiltėjančio klimato, kintančių meteorologinių sąlygų EE atvejai užfiksuojami ir žiemos mėnesiais (1,6). Europoje EE endeminėse zonose tik 0,1-5 %, labai retai erkių išplitimo židiniuose apie 30 % erkių yra infekuotos EEV (6). EEV natūralioje gamtoje cirkuliuoja tarp stuburinių gyvūnų (dažniausiai graužikų) ir erkių (2,8,9), o žmogus yra tik atsitiktinis šeimininkas ir nepalaiko EEV

plitimo grandinės (10). Europos EEV (Eu-EEV) potipį perneša *Ixodes ricinus* erkės, o Sibiro EEV (Sib-EEV) ir Tolimųjų Rytų EEV (TR-EEV) potipius - *Ixodes persulcatus* (10–12). EE atvejų skaičius Europos EE endeminiuose regionuose nuo 1974 iki 2003 metų padidėjo beveik 400 % (4,13). Manoma, kad didėjantį sergamumą EE sukėlė šiltėjantis klimatas, kraštovaizdžio pokyčiai, laisvalaikio leidimas gamtoje ir pagerėjusi diagnostika (5,9). Europoje EE labiausiai paplitęs pietų Vokietijoje, Šveicarijoje, Austrijoje, Čekijoje, Slovakijoje, Vengrijoje, Slovėnijoje, Baltijos šalyse, Lenkijoje, Skandinavijos šalyse. Taip pat EE atvejai fiksuojami europinėje Rusijos dalyje, šiaurės Azijoje (1,4,10). Remiantis Lietuvos Nacionalinio visuomenės sveikatos centro duomenimis, Lietuvoje sergamumas erkių platinamomis ligomis didėja nuo 2004 metų, o aktyvusis erkių periodas trunka nuo kovo iki lapkričio mėnesio (mėn), kartais net iki gruodžio mėn pradžios (14). Lietuvoje iki 1990 metų tik keli EE atvejai buvo fiksuojami kasmet (2), o 2020 metais bendras sergamumo EE rodiklis pasiekė 2,5 atvejo 10 000 gyventojų (fiksuoti 669 ligos atvejai) (14). Dažniausiai EEV žmogui perduodamas įkandus erkei, tačiau galimas ir alternatyvus EEV plitimo kelias – valgant nepasterizuotą avių, ožkų, karvių pieną ir jo produktus (10). Europoje, centrinėje ir rytinėje Azijoje kasmet >10 000 sergančiųjų EE yra hospitalizuojami (15). Kuo vyresnis pacientas, tuo EE eiga sunkesnė. Galimos trys EE išėitys: visiškas pasveikimas po 2 mėn (būdinga apie ketvirtadaliui ligonių); ilgalaikė disfunkcija, dažniausiai kognityvinė; nugaros nervo paralyžius su arba be postencefalitiniais simptomais. Iki 46 % ligonių išsivysto ilgalaikės pasekmės. Dažniausiai vargina galvos skausmas, kognityviniai, neuropsichiatriniai, pusiausvyros sutrikimai, rijimo ir klausos disfunkcija, nugaros nervų paralyžius (12). Europoje EE būdingas mirštamumas yra 0,5-2 %, o Tolimuosiuose Rytuose yra apie 35 % (6,10). Efektyvi prevencijos priemonė - pilna EE vakcinacijos schema. Taip pat svarbu laikytis ir nespecifinės profilaktikos priemonių. Patariama dėvėti ilgomis rankovėmis marškinėlius ir ilgas į kojines sukištas kelnes, naudoti vabzdžius atbaidančius purškiklius. Praleidus laiką gamtoje, reikia apsižiūrėti savo kūną, o aptikus erkę, ją ištraukti su pincetu arba chirurginėmis žnyplėmis, o ne su pirštais. Taip pat rekomenduojama nevalgyti nepasterizuoto pieno ir jo produktų (4). Kadangi sergamumas EE kasmet didėja, endeminės zonos plečiasi, galimos sunkios neurologinės, neuropsichiatrinės pasekmės ir net letalios išėitys, šioje sisteminėje literatūros apžvalgoje aptarsiu EE ir jo epidemiologiją, klinikinius ir diagnostikos ypatumus, pasekmes ir galimas profilaktikos priemones.

## **1. ERKINIO ENCEFALITO YPATUMAI**

### **1.1. Alimentinis erkinio encefalito viruso plitimo kelias ir jo sukeltas erkinis encefalitas**

EEV reikšmė žmonių sveikatai vis didėja, nes jis sukelia vieną iš svarbiausių žmonių neurologinių zoonozių (16,17). Alternatyvus EEV plitimo kelias yra karvių, avių, ožkų

nepasterizuoto pieno vartojimas, todėl jis prisideda prie EE atvejų skaičiaus augimo Europoje (16,18–20). Ūkininkų šeimose dėl geresnio skonio, aukštesnės biologinės vertės, paprasto paruošimo pienas dažniausiai vartojamas termiškai neapdorotas, nors, iš tikrųjų, dauguma pieno maistinių medžiagų yra termostabilios ir išlieka nepaveiktos pasterizacijos metu (16,18,20). Be to, remiantis Alicija M. Buczek ir bendraautorių duomenimis, kai kuriuose regionuose paplitę neapdoroto pieno ir jo produktų automatai, savitarnos parduotuvėlės (20). Iš 30 daugiausiai pieno ir jo produktų suvartojančių šalių 24 priklauso Europos žemynui. Paminėtinos Baltijos šalys (Suomija, Švedija, Danija, Norvegija, Lietuva, Estija), Centrinės Europos šalys (Šveicarija, Austrija, Vokietija) ir Pietryčių Europos šalys (Slovėnija, Kroatija, Graikija), nes jose EE atvejų skaičius didėja (20). EEV plitimui tarp naminių galvijų būdingas sezoniškumas. Jis priklauso nuo oro temperatūros (T) ir erkių aktyvumo. Rytų ir Centrinėje Europoje alimentinio EE proveržiai fiksuojami nuo gegužės iki liepos mėn, kai erkės itin suaktyvėja pavasario metu ir atakuoja besiganančius galvijus. Kai kuriuose regionuose, pavyzdžiui, Slovakijoje, sergamumas alimentiniu EE išauga rudens metu, nuo spalio iki lapkričio mėn (17,20). Alimentinis EEV plitimo kelias dažniausiai fiksuojamas Austrijoje, Čekijoje, Lenkijoje, Vengrijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje (19). Apie 1 % visų EE atvejų sudaro alimentinis EE (18,19). EEV viremijos metu naminiams kanopiniams galvijams nepasireiškia EE simptomai, tačiau EEV išskiriamas su pienu, o kraujo serume aptinkami specifiniai antikūniai (Ak) prieš EEV (16,20). Be to, remiantis Martina Ličkova ir bendraautorių duomenimis, ožkos gali būti pakartotinai infekuotos EEV. Ožkos EEV į pieną išskiria 3-25 dienas (d), avys - 2-7 d, karvės – 2-6 d (16). Neapdirbtame piene 4 °C T EEV išlieka gyvybingas 3 savaites (sav), o sūryje – 2 sav (16,17). EEV turi apvalkalą ir yra santykinai jautrus T ir cheminėms medžiagoms. Piene esantys EEV, susimaišę su skrandžio sultimis, išlieka virulentiški apie 2 valandas (h) (16,20). Pasterizuojant pieną 63 °C T 30 minučių (min) tik dalinai inaktyvuojami EEV, o taikant trumpą pasterizacijos metodą (72 °C T 15 sekundžių (sek) EEV visiškai inaktyvuojami. Pats saugiausias būdas sunaikinti patogeniškas EEV daleles yra trumpas pieno virimas (100 °C T 3 min). Druska ir prieskoniai taip pat inaktyvuoja EEV, todėl sūriai su šiais ingredientais yra saugūs vartoti žmonėms (16,17,20). Pasak Jana Kerlik ir kolegų studijos, sūrių gamyboje taikomas pieno kaitinimas iki 30 °C T ir atšaldymas sumažina EEV dalelių skaičių, tačiau lieka pakankamas kiekis sukelti EE infekciją (18). Alimentinio EE rizika priklauso nuo EEV kiekio piene ir jo produktuose. Nepasterizuotame avių piene ir nesūdytame sūryje, kuriuose EEV kiekis buvo mažas, virulentiškos dalelės aptiktos 5-10 d, o didelio EEV kiekio atveju piene - 20-25 d, nesūdytame sūryje - 10-15 d (20).

Anot Erik Dorko ir bendraautorių studijos, alimentinis EE istoriškai vadinamas bifazine pieno karštlige ir prasideda po trumpesnio inkubacinio periodo (IP) (2-4 d) nei po erkės įkandimo (vidutiniškai 8 d, svyruoja tarp 4-28 d). Pirmas aprašytas alimentinio EE epideminis proveržis įvyko

Slovakijoje 1951 m (18,19). Jo metu apie 50 % atvejų buvo monofazinės eigos. Ligoniams pasireiškė intrakranijinė hipertenzija, aštrus galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, bendras silpnumas, apetito praradimas, galvos svaigimas, mieguistumas, gastrointestininiai sutrikimai, kraujavimas iš nosies, faringitas, laringitas, fotofobija, karščiavimas iki 38,5 °C T. Kita pacientų dalis sirgo bifazinės eigos EE. Ligoniai iš pradžių skundėsi karščiavimu, kuris siekė 40,0 °C T ir tęsėsi apie 7 d. Praėjus karščiavimui, 8 d truko besimptomis periodas. Jam pasibaigus, prasidėjo antroji karščiavimo banga su meningitu ir/arba encefalitu. Lengvos eigos atveju neurologinė fazė truko 3-4 d, o sunkios – 14-21 d. Tačiau ekstrapiramidinė simptomatika, vegetacinis ir branduolių pažeidimas truko ilgiau, kartais daugiau nei 5 mėn (19). Dauguma alimentinio EE atvejų yra bifazinės eigos. CNS pažeidimo metu dažniau pasireiškia meningitas arba meningoencefalitas, o mielitas rečiau (17,21).

## **1.2. Erkinio encefalito ypatumai vaikams**

EE po erkės įkandimo yra dažniausia febrilaus karščiavimo priežastis Europos endeminiuose regionuose ir apie 15 % visų sergančiųjų EE sudaro jaunesni negu 19 metų amžiaus žmonės (22). Anot Jones ir bendraautorių studijos, vaikų populiacijoje EE amžiaus vidurkis yra 9 metai, tačiau užregistruoti ir kūdikių (netgi 2 savaičių amžiaus) susirgimai (23). Stahelin-Massik ir kolegų publikacijoje rašoma, kad šveicarų populiacijoje vaikų, jaunesnių nei 6 metai, susirgimų EE dažnis per metus yra 0,4:100 000, o vyresnių nei 6 metai – 1,1:100 000, tačiau endeminėse Šveicarijos zonose sergamumas EE yra didesnis (24). Apie pusę vaikų EE atvejų pranešama apie erkės įkandimą, berniukai suserga > 2 kartus dažniau nei mergaitės (25). Ilona Palyga-Bysiecka ir bendraautorių straipsnyje teigiama, kad pacientai įkandimo nejaučia, nes erkės jį anestezuoja (26). Remiantis Kevin Rostasy publikacija, po 7-14 d IP prasideda pirmoji viremija, kuri primena ūmų nespecifinį febrilų susirgimą (27). Pasireiškia karščiavimas, galvos ir raumenų skausmas, bendras negalavimas, pykinimas ir vėmimas. Šie simptomai trunka apie 5 d (27,28). Remiantis Katarzyna Krawczuk ir kolegų studija, vaikai dažniau negu suaugusieji skundžiasi pykinimu ir vėmimu (29). Pirmosios viremijos pabaigą žymi karščiavimo išnykimas. Tuomet prasideda besimptomis periodas, kuris trunka 2-8 d. Apie 5-30 % vaikų, kurie pirmosios viremijos metu febriliai karščiavo, pasireiškia antroji karščiavimo banga ir centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimas. Sugrįžta karščiavimas ir prisideda meningito arba meningoencefalito simptomai (27). Antrosios karščiavimo bangos metu apie dviems trečdaliams vaikų pasireiškia izoliuotas meningitas, stiprus galvos skausmas, kaklo raumenų rigidiškumas, rečiau vėmimas ir nuovargis (24). Mažesnė vaikų dalis suserga meningoencefalitu, kuriam būdinga sąmonės pakitimas nuo lengvos apatijos iki somnolencijos ir neurologiniai simptomai - traukuliai, ataksija, tremoras, galvinių nervų paralyžius,



hemiparezė. Beje, galima atipinė eiga be pirmajai viremijai būdingo karščiavimo arba antrajai karščiavimo bangai būdingų meninginių požymių (26).

Vaikų EE diagnostika apima tris kriterijus. Pasireiškia klinikiniai meningito (karščiavimas, galvos skausmas, meninginiai simptomai, pykinimas, vėmimas) arba meningoencefalito (pakitusi sąmonė, židininė neurologinė simptomatika) simptomai. Cerebrospinaliniame skystyje (CSS) aptinkama pleocitozė (> 5 ląstelės/mikrolitre (ląst/μl). Kraujo serume aptinkama EEV specifinis imunoglobulinas M (EEV-IgM) ir EEV specifinis imunoglobulinas G (EEV-IgG) (27,30,31).

EE sergančio vaiko užrašytoje elektroencefalogramoje (EEG) galima aptikti smegenų aktyvumą žyminčių bangų paaukštėjimą, tačiau generalizuotas aukštų bangų aktyvumas yra retas (32). Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) vaikams atliekama retai ir dažniausiai būna vizualizuojamas pagumburio branduolių, smegenėlių, smegenų kamieno, uodegotojo branduolio pažeidimas, o paaugliams dar ir kaklinės dalies nugaros smegenų priekinių ragų pažeidimas (33). MRT patologiniai radiniai gali būti susiję su EEV neurotropizmu ir jo taikiniaus. EEV linkęs pirmiausiai pažeisti nugaros smegenų priekinių ragų didelius neuronus, pailgąsias smegenis, tiltą, dantytąjį branduolį, *Purkinje* ląsteles, dryžuotąjį kūną (34).

Sunki EE eiga ir nepalanki neurologinė prognozė vaikams būdinga 10 kartų rečiau negu suaugusiesiems (24). Tačiau aprašyta ir sunkios EE eigos atvejų (35). Pirmus 3 mėn po EE vaikus gali varginti galvos skausmas ir nuovargis, tačiau tai nėra EE pasekmės. Ilgalaikės neurologinės EE pasekmės trunka ilgiau negu 6 mėn (28). Gali pasireikšti nuo lengvo iki vidutinio sunkumo kognityvinių gabumų susilpnėjimas, streso tolerancijos sumažėjimas, o tai neigiamai veikia vaiko mokymąsi ir kasdienę veiklą (26,28). Taip pat gali išsivystyti mažieji neuropsichologiniai sutrikimai, pavyzdžiui, nuolatinis dėmesio ir koncentracijos sutrikimas (26). 2/3 vaikų po EE vargina ilgalaikis galvos skausmas, nuovargis, kognityvinis deficitas, vykdomųjų funkcijų pažeidimas ir sumažėjusi darbinės atminties talpa (36,37).

### **1.3. Erkinio encefalito atvejų aprašymai**

Nafsika Voulgari ir kolegų publikacijoje aprašomas EEV sukeltas uveitas (38). 58 metų vyras atvyko į skubios pagalbos skyrių ir skundėsi galvos skausmu pakaušio srityje, fotofobija, fonofobija, pykinimu, bendru nuovargiu ir jau 5 d sutrikusia pusiausvyra. Pacientui prieš 6 sav buvo įkandusi erkė, migruojanti eritema nepastebėta. Po 10 d pasireiškė gripą primenantys simptomai, tačiau jie išnyko be gydymo. Šeimos gydytojas atliko serologinius tyrimus. Gauti neigiami Laimo boreliozės ir EE atsakymai. Skubios pagalbos skyriuje pacientas febriliai karščiavo, stebėta ataksija, kaklo raumenų rigidiškumas. Po trijų dienų įvyko dešinės akies (DA) unilateralinis regėjimo praradimas. Regėjimo aštrumas DA buvo 20/100, kairėje akyje (KA) - 20/20. Intraokulinis slėgis

buvo normalus. Ištyrus su plyšine lempa, nustatytas negranulomatozinis priekinis uveitas su 2+ ląstelių. Ištyrus akių dugną, nustatytas 2+ stiklakūnio padrumstėjimas, užpakaliniame poliuje liepsnelės formos ir taškinės kraujosruvos. KA pakitimų nestebėta. Kai sumažėjo stiklakūnio uždegimas ir pagerėjo tinklainės vizualizavimo galimybės, atlikta optinė koherentinė tomografija (OKT) ir nustatytas išorinio tinklainės sluoksnio pažeidimas. Buvo suformuota unilateralinio panuveito diagnozė. CSS skystyje aptikta leukocitozė su mononuklearinių ląstelių (MNL) dominavimu ir padidėjęs baltymo (B) kiekis. Polimerazės grandininė reakcija (PGR) atmetė *Herpes* šeimos virusų, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), sifilio infekcijas. Ak prieš *Borrelia* neaptikti. Po 2 sav įvyko specifinių EEV-IgM serokonversija ir buvo aptikti specifiniai EEV-IgG. Pacientas pasveiko, neurologiniai simptomai išnyko per 3 sav, o intraokulinis uždegimas išnyko po 5 sav, regėjimo aštrumas atsistatė į normą.

Josef G. Heckmann su kolegomis straipsnyje aprašomas EE ir jo komplikacija – *Guillain-Barre* sindromo (GBS) variantas (39). 65 metų vyras po erkės įkandimo pradėjo skūstis galvos skausmu, tapo sumišęs, febriliai karščiavo 39,3 °C T, padidėjo kvėpavimo dažnis (30 kartų/minutę (k/min)). Vėliau karščiavimas sumažėjo, tačiau atsirado vidutinis kaklo raumenų rigidiškumas, dėmesio sutrikimas ir mąstymo sulėtėjimas. CSS nustatyta limfocitozė (22 ląstelės/mikrolitre (ląst/μl), padidėjęs B kiekis (899 miligramai/litre (mg/l), normalus gliukozės (gl) ir laktato kiekis. Specifinių EEV Ak kiekis kraujo serume buvo ryškiai padidėjęs. Suformuota EE diagnozė ir paskirtas gydymas. Po 3 sav atsirado bilateralinis veido paralyžius, dešinės rankos (DR) ir kairės kojos (KK) paralyžius, refleksai buvo nepažeisti. Dėl nugaros skausmo atlikta stuburo MRT ir aptikta *cauda equine* pažeidimas. Neurofiziologiniais tyrimais nustatyti patologiniai motorinių ir sensorinių neuronų pakitimai, suderinami su demielinizacija ir aksonų disfunkcija. Buvo diagnozuota GBS variantas su išlikusiais refleksais ir paskirtas 5 d gydymas intraveniniu imunoglobulinu ir tolimesnė rehabilitacija. Po 12 sav bilateralinis veido paralyžius, neuroraumeninis ir psichikos pažeidimas išnyko. Pažymėtina, kad pacientas buvo pilnai vakcinuotas EE vakcina. Beje, bilateralinė veido paralizė dažnai ištinka ir sergant kito *Flaviviridae* šeimos atstovo - *Zika* viruso - sukeltu GBS (40).

Andreas Eleftheriou ir kolegų publikacijoje aprašoma insultą primenanti EE simptomatika (41). 64 metų vyrui, praėjus pirmajai karščiavimo bangai, pasireiškė stiprus galvos skausmas ir ištiko progresuojanti dešinės kojos (DK) monoparezė, girmelės hiperrefleksija, patologiniai Babinskio refleksai nenustatyti. Ligoninėje paciento neurologinė būklė blogėjo, susilpnėjo dešinės ausies klausa, atsirado dismetrija, dvigalvio žasto raumens sausgyslės hiperrefleksija, alodinija DR žasto srityje, sumažėjo DR jėga, atsirado DK keturgalvio šlaunies raumens sausgyslės hiperrefleksija, DK silpnumas. Trečią hospitalizacijos dieną nustatyta disartrijs. Buvo atlikta galvos MRT ir nustatyta kairės pusės pagumburio pažeidimas, panašus į uždegimą arba subūminį infarktą.

Bendras vaizdas apibūdintas kaip EEV sukelta mikroangiopatija. Po reabilitacijos pacientas galėjo vaikščioti su vaikštyne, bet disartrijs ir klausos sutrikimai išliko.

Jana Kerlik su kolegomis aprašo EEV plitimo kelią su motinos pienu (42). 29 metų EE serganti pacientė iki hospitalizacijos krūtimi maitino 8 mėnesių kūdikį. Pradžioje kūdikiui smegenų dangalų dirginimo požymiai nenustatyti, CSS specifinių EEV-IgM Ak naaptikti, todėl išleistas į namus. Tačiau po kelių dienų kūdikis tapo apatiškas, karščiavo iki 38 °C T, vėliau CSS aptikti specifiniai EEV-IgM Ak. Remiantis literatūros duomenimis, EEV plitimo kelias su motinos pienu yra galimas, nes ir kitas *Flaviviridae* šeimos atstovas – *Zika* virusas – eksperimentinio modelio metu buvo perduotas iš motinos vaikui jį maitinant krūtimi (43).

Lara Stragapede su kolegomis pristato EEV sukeltą *epilepsia partialis continua* (EPC) (44). 58 metų vyras antros karščiavimo bangos metu skundėsi galvos skausmu, sumišimu ir keistu, sunkiai apibūdinamu, visą kūną apimančiu vidiniu pojūčiu. Neurologinio ištyrimo metu nenustatyta židinių neurologinių ir meninginių simptomų, pacientas buvo orientuotas savyje, erdvėje ir laike, tačiau sumišęs, apatiškas, reakcijos laikas prailgėjęs, nevalingų judesių ir traukulių nestebėta. Pacientui atlikta EEG. Joje nustatyti generalizuoti epilepsiniai iškrūviai (EI), dominuojantys kairėje frontalinėje smegenų dalyje. Remiantis EEG radiniais ir klinikiniais požymiais, diagnozuota EE sukelta EPC manifestacija - *aura continua*. Buvo paskirtas gydymas intraveniniu levotiracetamu. Dėl vaisto poveikio kontrolinėje EEG stebėtas sumažėjęs epileptiforminis aktyvumas. Gydymo eigoje sumišimas ir sunkiai apibūdinamas vidinis pojūtis išnyko, EEG atsistatė reguliarus *alpha* bangų ritmas, EI išnyko ir pacientas pasveiko.

J. Vodička ir bendraautorijų straipsnyje aprašoma hiposmija po EE vakcinacijos (45). 59 metų moteriai, praėjus dviems dienoms po EE vakcinacijos, susilpnėjo uoslė, atsirado galvos skausmas ir nuovargis. Olfaktometrijos ir kvapų lazdelių uostymo testu diagnozuota hiposmija. Uoslės pažeidimas neatsistatė per 1 metų stebėjimo laikotarpį.

Lorna Neill ir kolegų publikacijoje aprašomas Eu-EEV potipio sukeltas rombencefalitas ir mieloradikulitas (46). 38 metų vyrui į pėdą įkando erkė. Po 7 d prasidėjo gripą primenantys simptomai. Po 10 d pasireiškė kaklo raumenų rigidiškumas, fotofobija, neaiški kalba, liežuvio nuokrypis į kairę, progresuojantis abipusis šlaunų silpnumas, šlapimo susilaikymas, vidurių užkietėjimas. Antrą dieną po neurologinių simptomų pasireiškimo pradžios pacientas tapo mieguistas, pasunkėjo kvėpavimas, nustatyta disartrijs, liežuvio judesiai į šoną, apatinio žandikaulio trūkčiojimas. Rankų raumenų jėga ir tonusas buvo normalūs, kojų raumenų tonusas sumažėjęs, kelį ir šlaunį lenkiančių raumenų jėga sumažėjusi, refleksai neišgaunami, pėdos sulenktose padėtyje. Taip pat nustatyta dermatomų jautrumo praradimas nuo L2 iki L5 kairėje. Forsuota gyvybinė

plaučių talpa buvo 800 mililitrai (ml), kvėpavimo raumenų jėga susilpnėjusi, todėl pacientas intubuotas. Galvos ir nugaros smegenų MRT nustatyta mielitas nuo C2 iki T12. Neurofiziologinio ištyrimo metu nustatyta preganglioninis pažeidimas L4-S1 srityje. Atlikus kraujo ir šlapimo polimerazės grandininė reakcijos (PGR) tyrimą, rasta EEV ribonukleino rūgšties (RNR), o kraujo serume ir CSS aptikta specifiniai EEV-IgG Ak. Po gydymo ligonis ekstubuotas, išliko kairės kojos (KK) šlaunies raumenų silpnumas, šlapimo pūslės ir žarnyno sutrikimai.

A. Bender su kolegomis straipsnyje pristato EE sukeltą ir MRT tyrimu patvirtintą smegenų kamieno, nugaros smegenų ir abipusį pagumburio pažeidimą (47). 29 metų vyras susirgo bifaziniu EE. Pirmosios viremijos metu vargino gripą primenantys simptomai, o antrosios karščiavimo bangos metu pasireiškė neurologinė simptomatika (disartrijs, diplopija, eisenos ataksija, rankų nerangumas, sąmonės sutrikimas, meninginiai simptomai). Atlikus galvos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą buvo nustatyta smegenų edema virš ir po smegenėlių padangte, todėl liumbalinė punkcija atidėta. MRT tyrime nustatyta smegenų kamieno ir bilateralinis pagumburio ir pamato branduolių pažeidimas. Kraujo serume ir CSS skystyje rasta specifinių EEV-IgM Ak, po 26 d įvyko serokonversija. Po reabilitacijos išliko KR silpnumas, pacientas galėjo vaikščioti, vargino minimalus neuropsichologinis deficitas.

Tobias Iff ir kolegų publikacijoje pristatomas EEV sukeltas meningoencefalitas 6 sav amžiaus kūdikiui po erkės įkandimo į galvą (48). Ligos pradžioje pasireiškė vėmimas, irzlumas ir kaktinio momenėlio paburkimas, vėliau prisidėjo daliniai traukuliai, kurie pamažu generalizavosi. Buvo serologiškai patvirtintas EE. Po hospitalizacijos kūdikis pasveiko. 11 mėn amžiaus, atlikus pakartotinę apžiūrą, psichomotorinės raidos sutrikimų nenustatya.

Robert Pogorzelski su kolegomis straipsnyje pristato erkinio meningoencefalito sukeltą simptominių minkštojo gomurio mioklonusą (PM) su spragsėjimu ausyse (49). Praėjus 3 mėn po EE gydymo, 39 metų vyras pradėjo skūstis erzinančiais, traškesį primenančiais, ritmiškais garsais, sklindančiais iš galvos vidaus į abi ausis. Fizinio ištyrimo metu nustatytas minkštojo gomurio virpėjimas 150-180 k/min ir sinchroniškai su juo girdimas laikrodžio tiksėjimo garsas stovinčiajam šalia. Atliktus galvos smegenų KT, MRT, miego ir stuburo arterijų Doplerio ultragarsinį (UG) tyrimą pataloginių pakitimų nerasta. Elektromiografijos (EMG) tyrimu nustatytas *musculus tensor veli palatini* spontaninis aktyvumas ramybėje. Buvo paskirtas ilgalaikis gydymas botulino toksino A injekcijomis kas 4 mėn. Šio gydymo efektyvumas bėgant laikui nesumažėjo.

Viviana Versace ir bendraautorių publikacijoje pristatoma EEV sukelta encefalomieloradikulito komplikacija – *plexus myentericus* pažeidimas ir sunki, negrįžtama gastrointestininio trakto autonominė disfunkcija su adinaminiu žarnų nepraeinamumu (50). Praėjus sunkios eigos EE, 75 metų cukriniu diabetu ir arterine hipertenzija sergančiam vyrui nustatyta

sunkus psichomotorinis sulėtėjimas, lengva neurologinė disfagija, lengva tetraparezė ir raumenų hipotrofija, giliųjų jutimų susilpnėjimas ir ryški galūnių ir liemens ataksija. Buvo pradėta enterinė mityba. Iš pradžių per nazogastrinę zondą, vėliau per perkutaninę endoskopinę gastrostomą. Tuomet prasidėjo pasikartojantys vėmimo epizodai, pilvo skausmas ir vidurių užkietėjimas. Su logopedo pagalba pradėta mityba per burną, tačiau gastrointestininiai sutrikimai išliko. Atlikta kolonoskopija ir esofagogastroduodenoskopija, tačiau pakitimų nerasta. Pilvo UG tyrimas parodė išpūstas, skysčio pripildytas žarnų kilpas, o pilvo radiografija – plonojo ir storą žarnyno generalizuotą tolygų dujinį išsipūtimą. Pilvo ir mažojo dubens KT nustatyta tuščiosios ir klubinės žarnų kilpų išsipūtimas ir prisipildymas skysčiu, aklosios, kylančiosios ir skersinės gaubtinės žarnos išsiplėtimas dėl skysčio ir oro. Prokinetikai ir vidurius laisvinantys vaistai buvo neefektyvūs. Atliktus viršurinės virškinimo takto dalies radiografiją, nustatytas skrandžio ir plonojo žarnyno peristaltikos nebuvimas. Maitinimas per jejunostomą buvo nesėkmingas, todėl pradėtas ilgalaikis parenterinis maitinimas per centrinės venos kateterį. Po 4 mėn pacientas mirė dėl bronchopneumonijos.

Pierrick Le Borgne ir kolegų publikacijoje aprašoma, kad pirmieji EE simptomai gali būti febrilus karščiavimas, galvos skausmas ir kojų silpnumas (51). 61 metų moteris skundėsi karščiavimu, progresuojančiu galvos skausmu, kojų silpnumu ir parestezijomis, tačiau gyvybiniai rodikliai buvo normalūs, klinikinio ištyrimo metu nustatyta tik neryškus kaklo raumenų rigidiškumas. Laboratorinių tyrimų rezultatai parodė nedidelį uždegimą, CSS rasta vidutinė pleocitozė, galvos KT be pakitimų, o galvos MRT nustatyta smegenėlių kirmino hiperintensyvumas ir edema, nežymus plitimas į smegenėlių pusrutulius.

O. Stich ir bendraautorių straipsnyje pristatomas EEV sukeltas encefalomieloradikulitas ir MRT vaizdais įrodytas kaklinės nugaros smegenų dalies priekinių ragų pažeidimas (52). Praėjus 2 sav po erkės įkandimo, 43 metų vyrui pasireiškė progresuojanti proksimalinė tetraparezė be sensorinio deficito. MRT tyrimu galvos smegenyse pakitimų nenustatyta, o nugaros smegenyse aptiktas apribotas uždegimas priekiniuose raguose nuo C3 iki T1. CSS nustatyta pleocitozė, IgM, IgG ir bendro baltymo kiekio padidėjimas. Po pirmo kontakto su medikais ligoniui per 3 d išsivystė generalizuota smegenų edema ir reikėjo 8 d taikyti dirbtinę plaučių ventiliaciją (DPV). Serologiniais tyrimais buvo įrodytas EE. Po 2 sav atlikus pakartotinį MRT tyrimą, pažeidimai nugaros smegenyse jau buvo neaptinkami. Beje, remiantis Ellen Gelpi ir kolegų studijos duomenimis, didžiausi uždegiminiai pakitimai nugaros smegenų priekiniuose raguose MRT tyrimu vizualizuojami 10-tą EE d (53). Praėjus pusmečiui galūnių raumenų jėga padidėjo: rankose buvo 2-3 balai, kojose - 4-5 balai. Elektromiografijos (EMG) tyrimu nustatyta proksimalinė denervacija, tačiau pacientas galėjo vaikščioti su pagalbinėmis priemonėmis. Pažymėtina, kad remiantis Reinhard Kaiser publikacijos duomenimis, sergant EE greitai išsivystantys sąmonės sutrikimai,

galūnių ir apatinių galvinių nervų parėzė, kvėpavimo nepakankamumas dėl diafragmos paralyžiaus yra nepalankios prognozės ženklai, ypač meningoencefalomielito atveju (54).

Stanka Lotric-Furlan ir kolegų straipsnyje pristatoma EE ir žmogaus granulocitinės erlichiozės (ŽGE) kooinfekcija (55). 47 metų slovėnei vieno mėn eigoje įkando 3 erkės, o praėjus 14 d po paskutinio įkandimo, pasireiškė  $< 40^{\circ}\text{C}$  T karščiavimas, stiprus galvos skausmas, pykinimas, sausas kosulys, nuovargis, intensyvus raumenų ir sąnarių skausmas. Fizinio ištyrimo metu meninginių simptomų ir bėrimų nestebėta, laboratoriniuose tyrimuose rasta leukopenija, trombocitopenija, kepenų fermentų, C reaktyvaus baltymo (CRB), procalcitonino padidėjimas. 10-tą klinikinės eigos d karščiavimas išnyko, bet galvos skausmas išliko ir stiprėjo. CSS rasta neryški leukocitozė, B ir gl kiekis buvo normalus. *Anaplasma phagocytophilum* infekcija įrodyta PGR tyrimu ir serokonversija, o EE – kraujo serume aptiktais specifiniais EEV-IgM ir EEV-IgG Ak. Beje, ŽGE klinikiniai požymiai ir simptomai yra nespecifiniai, įkandus erkei prasideda karščiavimas, galvos skausmas, šaltkrėtis, nuovargis, sąnarių ir raumenų skausmas, o laboratoriniuose tyrimuose aptinkama leukopenija, trombocitopenija, limfopenija, padidėjęs kepenų fermentų ir CRB kiekis (56). Leukopenija ir trombocitopenija būdinga ir EEV pirmajai viremijai.

Andrea Duppenhaler su kolegomis publikacijoje pristato Eu-EEV potipio sukeltą EE ir su juo susijusį mioperikarditą (57). 11 metų mergaitė 4 d karščiavo  $40^{\circ}\text{C}$  T, skundėsi stipriu galvos skausmu ir svaigimu, sumišimu, fotofobija, fonofobija, kolitiniu pilvo skausmu. Prieš 3 sav jautė nuovargį, karščiavo, skaudėjo galvą ir pilvą. Fizinio ištyrimo metu nustatyta  $38,5^{\circ}\text{C}$  T, širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) – 54 k/min, arterinis kraujo spaudimas – 110/65 mm Hg. Širdies auskultacijos metu aptiktas II-III laipsnio sistolinis ūžesys. Palpuojant periumbilikalinė sritis ir apatinis kairysis pilvo kvadrantas buvo jautrūs. Meninginiai simptomai nestebėti. Periferiniame kraujyje buvo leukocitozė, trombocitopenija, eritrocitų nusėdimo greičio (ENG) ir CRB padidėjimas, kraujo serume – troponino I padidėjimas. CSS nustatyta ryški leukocitozė su MNL dominavimu, B kiekio padidėjimas. Kraujo serume rasti aukšti specifinių EEV-IgM ir EEV-IgG Ak titrai. Elektrokardiografijoje (EKG) užrašyta sinusinė bradikardija, echokardiografija nustatyta 6 mm perikardo efuzija, kairiojo skilvelio išmetimo frakcija buvo 77 %. Remiantis ištyrimu diagnozuota EE ir su juo susijęs mioperikarditas. Po gydymo acetaminofenu ir lovos režimo mergaitė pasveiko, tačiau vargino dėmesio trukmės sutrumpėjimas. Apskritai *Flaviviridae* šeimos atstovų sukeltos infekcijos retai paveikia širdį. Karditas kartais komplikuoja *Dengue* karštligę (58), o centrinės Europos EEV potipiui tai nebūdinga.

P. H. Boyer ir kolegų studijoje aprašoma *Borrelia burgdorferi sensu lato* ir EE koinfekcija (59). Praėjus 11 d po erkės įkandimo, 66 metų vyrui prasidėjo galvos skausmas, 3 d karščiavo ir jautėsi apsvaigęs. Praėjus 24 d, febrilus epizodas išnyko, tačiau vargino virškinimo sutrikimai,

skrandžio diskomfortas. Klinikinio ištyrimo metu aptikta opėjantis odos pažeidimas erkės įkandimo vietoje, todėl migruojančios eritemos diagnozė atmesta, antibiotikoterapija neskirta. Kraujyje rasta neutropenija, asparagininės aminotransferazės (ASAT) ir alanininės aminotransferazės (ALAT) padidėjimas, aptikti specifiniai anti-IgG ir anti-IgM klasės Ak prieš *B. burgdorferi*. Vėliau serologiniais tyrimais patvirtintas EE. Po 2 mėn pacientas neturėjo skundų, hemograma ir kepenų fermentai grįžo į normos ribas, kraujyje buvo aptikta specifinių IgG prieš *B. burgdorferi* titro padidėjimas, o specifiniai IgM -EEV Ak išnyko. Po 6 metų pacientas niekuo nesiskundė.

Marijos Montvydaitės ir kolegų publikacijoje pristatoma, kad EEV infekcijos manifestacija gali būti miozitas (60). 33 metų moteris buvo paguldyta į reumatologijos skyrių dėl febrilaus karščiavimo iki 38,6 °C T, kurį lydėjo bendras silpnumas, rankų proksimalinių raumenų ir blauzdų skausmas, tempimas. Neurologiniai simptomai nepasireiškė, nors prieš dvi savaites pacientei buvo įkandusi erkė ir specifinių IgM-EEV Ak titras buvo nežymiai teigiamas, todėl laikyta klaidingai teigiamu. Laboratoriniuose tyrimuose nustatyta leukopenija, neutropenija, limfopenija, trombocitopenija, kepenų fermentų, kreatinkinazės (CK) ir mioglobino padidėjimas. Atlikus tyrimus, kitos infekcijos, idiopatinės uždegiminės miopatijos atmestos. Antrosios karščiavimo bangos metu pasireiškė galvos skausmas, karščiavimas iki 38,2 °C T, bendras silpnumas, neurologiniai simptomai (vangumas, komandų nevykdymas, kaklo raumenų rigidiškumas, teigiami Kernigo simptomai abipus). Karujo serume buvo aptiktas ryškus IgG-EEV Ak, CK ir mioglobino padidėjimas. Galvos smegenų KT tyrime pakitimų neaptikta. Po gydymo pacientė pilnai atsigavo, neliko neurologinių ir judėjimo pažeidimų, CK ir mioglobino titrai normalizavosi.

#### **1.4. Sunki erkinio encefalito eiga ir jos prognostiniai veiksniai**

Remiantis Daivos Radzišauskienės su kolegomis studijos duomenimis, Lietuva yra endeminė EE šalis. Meningoencefalitas (ME) pasireiškia smegenų parenchimos pažeidimo požymiais. Būdinga židininė neurologinė simptomatika, traukuliai, kiekybinis ir kokybinis sąmonės pažeidimas, CSS pleocitozė  $> 5 \times 10^6/l$ . Mielitui būdinga mažas raumenų tonusas, refleksų susilpnėjimas arba išnykimas, raumenų atrofija, XI-os galvinių nervų poros pažeidimas, o patologiniai refleksai, sensorinis pažeidimas, skausmas nebūdingi. 15 % ligonių pasireiškia sunki EE eiga. Sunki EE eiga apibrėžiama kaip sunki difuzinė galvos smegenų disfunkcija: koma, stuporas, 2 d ir ilgiau trunkanti somnolencija; kokybiniai sąmonės pakitimai, kai pacientas tampa pavojingas sau ir kitiems žmonėms, o būklės stabilizavimui reikalingi antipsichotikai; mažiausiai 3 daugiažidininiai CNS pažeidimo požymiai: sunki ataksija, kai pacientas negali paeiti, sunkus bulbarinis sindromas, centrinės kilmės parėzė, traukuliai, disfazija, judėjimo sutrikimai. Mielito atvejai klasifikuojami kaip sunkūs. EE pasekmės skirstomos į lengvas, vidutines ir sunkias. Lengvos pasekmės, kai pacientas gali savarankiškai atlikti kasdienę veiklą ir dirbti savo įprastinį

darbą. Vidutinės pasekmės, kai ligoniui išlieka simptomai, reikalinga pagalba atlikti kasdienę veiklą, negali sugrįžti į darbą, tačiau vaikšto be pagalbos. Sunkios pasekmės, kai ligonis negali atlikti ankstesnių veiklų ir vaikšto tik su pagalba (61). Patys dažniausi ilgai varginantys bendrieji simptomai yra bendras negalavimas ir galvos svaigimas, o neurologiniai požymiai - ataksija ir tremoras. 4,2 % ligonių išlieka kognityviniai sutrikimai, apie 40 % pacientų reikalinga reabilitacija (62). Remiantis Auksės Mickienės ir kolegų studijos duomenimis, daugumos pacientų atsigavimo laikotarpis yra ilgas, nuolatinė CNS disfunkcija pasireiškia trečdaliui ligonių, o kognityviniai pažeidimai blogina gyvenimo kokybę. 19 % EEV sukkelto meningito atvejų po 1 metų išlieka kognityviniai sutrikimai. Apie 10 % ligonių išsivysto sunki negalia ir reikia prisitaikyti prie kasdienės veiklos (63).

Sunkios EE eigos ir sunkios meningoencefalitinės/encefalitinės (ME/E) formos prognostiniai veiksniai yra vyresnis amžius, lydinčios ligos (dažniausiai arterinė hipertenzija, kiek rečiau vainikinių arterijų liga, cukrinis diabetas, lėtinės CNS ligos), monofazinė EE eiga, karščiavimas 40 °C T ir daugiau, C reaktyvaus baltymo (CRB) kiekio padidėjimas daugiau nei 30 mg/l, baltymo kiekis CSS daugiau nei 1 g/l, uždeltas specifinių EEV-IgG Ak imuninis atsakas, patologiniai radiniai KT tyrime: galvos smegenų edema, intrakranijinės hipertenzijos požymiai, pilkosios ir baltosios medžiagos hipodensiškumas smilkininiuose ir kaktiniuose regionuose (61). Kitoje Daivos Radzišauskienės su bendraautoriais publikacijoje rašoma, kad sunkaus EE svarbūs prognostiniai veiksniai yra amžius > 61 metai ir uždeltas specifinių EEV-IgG Ak imuninis atsakas (62). Auksės Mickienės su kelogomis studijoje nustatyta teigiama koreliacija tarp amžiaus ir EE sunkumo (63). Meningoencefalomielitinės formos prognostiniai veiksniai yra amžius daugiau nei 60 metų, CNS pažeidimas, bulbarinis sindromas, CSS pleocitozė 500x10<sup>6</sup>/l ir daugiau, uždeltas specifinių EEV-IgG Ak imuninis atsakas. Mielitu sergantys ligoniai yra senesni palyginus su sunkiu meningoencefalitu arba encefalitu sergančiais (60 *versus* 54 metai). Palyginus sunkų ir nesunkų EE, sunkiu EE serga vyresni žmonės. Kiekvieni papildomi 10 metų sunkaus EE riziką padidina 30 %. Mielitu sergantieji dažniausiai EEV infekuojami jų gyvenamojoje aplinkoje. Mielitu sergantiems galvos skausmas ir meninginiai simptomai pasireiškia rečiau nei ME/E pacientams. Kokybinis sąmonės pažeidimas ir disfazija dažniau pasireiškia sergantiems sunkiu ME/E nei mielito atveju. Lytis, hospitalizacijos trukmė, gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė, kiekybinis ir kokybinis sąmonės sutrikdymas nėra prognostiniai sunkaus ME/E ir mielito veiksniai (61).

## **2. TYRIMO METODIKA**

### **2.1. Baigiamojo darbo tipas**

Aprašomasis kokybinis tyrimas – sisteminė literatūros apžvalga.

### **2.2. Sisteminės literatūros apžvalgos protokolas**



Sisteminė literatūros apžvalga suplanuota ir parengta remiantis *PRISMA* (angl. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*) sisteminės apžvalgos rengimo principais.

### **2.2.1. Straipsnių įtraukimo kriterijai**

Į atliekamą sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, kurie buvo publikuoti anglų kalba, ne senesni nei 5 metai, pilno teksto variantai laisvai prieinami duomenų bazėje „*PubMed*“, kuriuose nagrinėjama EE epidemiologija, klinikos ir diagnostikos ypatumai, išeitys, profilaktikos priemonės.

### **2.2.2. Straipsnių atmetimo kriterijai**

Į atliekamą sisteminę literatūros apžvalgą neįtraukti straipsniai, kuriuose aprašoma EE koinfekcija su Laimo boreliozė arba kita infekcine liga, EE eiga sergant lėtine liga. Atmestos studijos, kuriose nagrinėjamos ir kitos erkių pernešamos infekcijos: anaplazmozė, babezozė, ehrlichiozė, riketsiozė. Neįtraukti straipsniai, kuriuose analizuojama tam tikros šalies specifinio regiono EE ypatumai. Atsisakyta publikacijų, kuriuose nagrinėjama EE ir kitų *Flaviviridae* šeimos atstovų (*Denge* karštligės, geltonosios karštligės, japoniškojo encefalito, Vakarų Nilo, *Zika* viruso) sukeltos infekcinės ligos. Neįtrauktos studijos, kuriose aptariama EE ypatumai, būdingi kareiviams, gydytojams, ūkininkams, veterinarams, imunosupresuotiems žmonėms. Taip pat atmestos publikacijos, kuriose analizuojama gyvūnams pasireiškiantis EE, „*PubMed*“ duomenų bazėje neprieinama santrauka. Neįtrauktos studijos, kurių dizainas yra gairės, komiteto nuomonė, laiškai redaktoriui.

### **2.2.3. Informacijos šaltiniai**

Mokslinių tyrimų paieška atlikta naudojantis kompiuterine bibliografinė baze „*PubMed*“.

### **2.2.4. Duomenų paieškos strategija**

Duomenų bazėje „*PubMed*“ ieškota straipsnių anglų kalba, kuriuose pateikiami duomenys apie EE ir jo epidemiologiją, klinikinius ir diagnostikos ypatumus, išeitį ir profilaktiką. Publikacijų paieškos laikotarpis - 2018 - 2023 metai. Išplėstinės paieškos lange buvo suvesti raktinių žodžių junginiai: (*tick-borne encephalitis*) AND (*epidemiology*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*clinical features*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*diagnostic features*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*outcomes*), (*tick-borne encephalitis*) AND (*prophylaxis*). Taip pat buvo pasirinkti filtrai: „*Full text*“, „*5 years*“, „*English*“, „*Humans*“.

### **2.2.5. Straipsnių atrankos procesas**

Straipsniai buvo atrinkami etapais. Pirmame etape atrinkti straipsniai, kurie atitiko išplėstinėje paieškoje naudotus raktinių žodžių junginius ir aktyvuotus filtrus („*Full text*“, „*5 years*“, „*English*“, „*Humans*“). Antrame etape, perskaičius studijų pavadinimus ir santraukas,

atmestos nesusijusios su atliekamos sisteminės literatūros apžvalgos tema ir atitinkančios atmetimo kriterijus. Trečiame etape, perskaičius publikacijų turinį, atmestos neatitinkančios studijų įtraukimo kriterijų ir kuriose nagrinėjama kiti EE aspektai. Po trečiojo etapo buvo atrinkta 10 studijų ir jos analizuojamos šioje sisteminėje literatūros apžvalgoje.

#### **2.2.6. Pagrindiniai straipsnių, įtrauktų į sisteminę literatūros apžvalgą, duomenys**

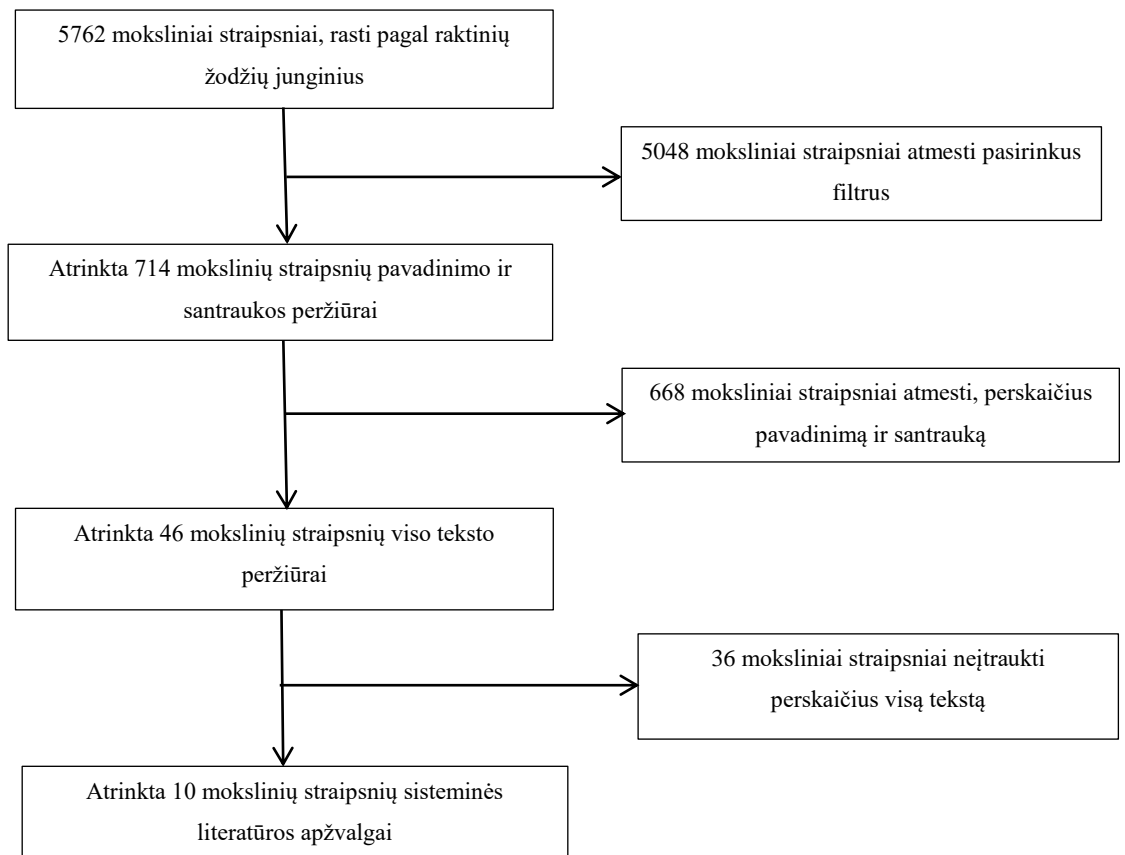
Iš sisteminėje literatūros apžvalgoje nagrinėjamų straipsnių surinkti šie duomenys:

- Publikacijų ypatumai: pagrindinis autorius, mokslinio tyrimo tipas, metai, šalis, žurnalas, kuriame publikuota;
- EE charakteristikos: epidemiologija, klinikiniai ypatumai, pasekmės, diagnostikos ypatumai, profilaktikos priemonės.

### **3. STRAIPSNIŲ SISTEMINIMAS IR ANALIZĖ**

#### **3.1. Duomenų paieškos rezultatai**

Bibliografinės duomenų bazės „*PubMed*“ išplėstinės paieškos laukelyje suvedus aukščiau minėtus raktinių žodžių junginius buvo rasta iš viso 5762 straipsniai. Pirmame etape pasirinkus filtrus: „*Full text*“, „*5 years*“, „*English*“, „*Humans*“, buvo atmesti 5048 straipsniai. Antrame etape, perskaičius 714 studijų pavadinimus ir santraukas, buvo atmestos publikacijos, kuriose nėra nagrinėjama EE epidemiologija, klinikiniai ypatumai, pasekmės, diagnostikos ypatumai, profilaktikos priemonės ir kurios atitinka aukščiau minėtus studijų atmetimo kriterijus. Trečiame etape, perskaičius visą straipsnio tekstą, buvo atmesta 668 moksliniai tyrimai, neatitinkantys įtraukimo kriterijų ir kuriuose nagrinėjama šiam mokslo tiriamajam darbui neaktualūs EE aspektai. Iš viso į šią sisteminę literatūros apžvalgą buvo įtraukta 10 publikacijų. Straipsnių atrankos procesas pagal *PRISMA* reikalavimus pateikiamas žemiau esančioje schemoje (1 pav.)



**1 paveikslas. Mokslinių straipsnių atrankos procesas pagal PRISMA reikalavimus**

### **3.2. Straipsnių, įtrauktų į sisteminę literatūros apžvalgą, charakteristikos**

Ši sisteminė literatūros analizė buvo parašyta išnagrinėjus 10 publikacijų: keturios literatūros apžvalgos, dvi apklausos, viena sisteminė literatūros apžvalga, vienas prospektyvinis tyrimas, vienas atvejų aprašymas. Du mokslo tiriamieji darbai buvo atlikti Vokietijoje, po vieną – Italijoje, Švedijoje, JAV, Japonijoje, Čekijoje, Slovėnijoje, Nyderlanduose, Austrijoje. Į sisteminę literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai buvo publikuoti 2018-2023 metais. Pagrindinės į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų straipsnių charakteristikos pateiktos 1 lentelėje. Publikacijos, kuriose nagrinėjamas nurodytas EE aspektas, pateiktos 2 lentelėje.

**1 lentelė. Pagrindinės į sisteminę literatūros apžvalgą įtrauktų straipsnių charakteristikos**

<b>Eil. Nr.</b>	<b>Tyrimo autoriai</b>	<b>Mokslinio tyrimo tipas</b>	<b>Straipsnio publikavimo metai</b>	<b>Žurnalas, kuriame straipsnis publikuotas</b>	<b>Šalis</b>	<b>Žurnalo cituojamumo rodiklis</b>
1	Niccolò Riccardi ir kiti (64)	Sisteminė literatūros apžvalga	2019	European Journal of Internal Medicine	Italija	7.749
2	Anna Michelitsch ir kiti (65)	Literatūros apžvalga	2019	Viruses	Vokietija	5.818
3	Kentaro Yoshii ir kiti (66)	Literatūros apžvalga	2019	The Journal of Veterinary Medicine Science	Japonija	1.105
4	Petra Bogovič ir kiti (67)	Prospektyvinis tyrimas	2022	Emerging Infectious Diseases	Slovėnija	16.160
5	Daniel Ruzek ir kiti (68)	Literatūros apžvalga	2019	Antiviral Research	Čekija	10.100
6	James H. Diaz ir kiti (69)	Literatūros apžvalga	2020	Wilderness & Environmental Medicine	JAV	1.120
7	Margriet Dekker ir kiti (70)	Atvejų aprašymas	2018	Ticks and Tick-borne Disease	Nyderlandai	3.752
8	Martin Haditsch ir kiti (71)	Literatūros apžvalga	2018	Travel Medicine and Infectious Disease	Vokietija	20.441
9	Daniel Slunge ir kiti (72)	Apklausa	2018	Plos One	Švedija	3.752
10	Andreas Pilz ir kiti (73)	Apklausa	2022	Ticks and Tick-borne Disease	Austrija	3.817

**2 lentelė. Straipsniuose, įtrauktuose į sisteminę literatūros apžvalgą, aprašomi erkinio encefalito aspektai**

<b>EE* aspektas</b>	<b>Straipsniai, kuriuose nagrinėjamas EE*aspektas</b>
EEV** struktūra ir savybės	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Anna Michelitsch ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019
EEV** potipiai ir jų ypatumai	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Anna Michelitsch ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019; James H. Diaz ir kt., 2020
EEV** plitimo kelias	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Anna Michelitsch ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019; James H. Diaz ir kt., 2020; Margriet Dekker ir kt., 2018
EE* inkubacinis periodas	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019
Pirmoji viremija (pirmoji karščiavimo banga)	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019
EE* besimptominis periodas	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Kentaro Yoshii ir kt., 2019
Antroji karščiavimo banga	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019
EE* pasekmės ir jų pasireiškimas	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019
EE* diagnostika	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019
Instrumentinių tyrimų reikšmė EE* diagnostikoje	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019
Nespecifinės EE* profilaktikos priemonės	James H. Diaz ir kt., 2020; Daniel Slunge ir kt., 2018
EE* vakcinacija	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019; James H. Diaz ir kt., 2020; Martin Haditsch ir kt., 2018; Daniel Slunge ir kt., 2018; Andreas Pilz ir kt., 2022
EE* vakcinacijos apimtys	Kentaro Yoshii ir kt., 2019; 67 Petra Bogovič ir kt., 2022; Daniel Ruzek ir kt., 2019; Andreas Pilz ir kt., 2022
EE* vakcinų prieinamumas	Kentaro Yoshii ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019; Martin Haditsch ir kt., 2018; Andreas Pilz ir kt., 2022
Susirgimas EE* po vakcinacijos	Daniel Ruzek ir kt., 2019
EE* vakcinacijos schema	Niccolò Riccardi ir kt., 2019; Daniel Ruzek ir kt., 2019; Andreas Pilz ir kt., 2022

EE\* - erkinis encefalitas

EEV\*\* - erkinio encefalito virusas

## 4. REZULTATAI

### 4.1. Erkinio encefalito epidemiologija

EEV priklauso *Flavivirus* genčiai, *Flaviviridae* šeimai (64–67). EEV genomas yra nesegmentuotas ir sudarytas iš teigiamo poliariškumo atviro skaitymo rėmelio viengrandės 19 kilobazių (kb) dydžio RNR, kuri koduoja tris struktūrinius baltymus - šerdinį, premembraninį, apvalkalą - ir septynis nestruktūrinius baltymus - NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS (64,66,68). Anna Michelitsch su kolegomis straipsnyje teigia, kad EEV genomas susideda iš apie 11 kb viengrandės RNR, supakuotos į apie 50 nanometrų (nm) diametro apvalkalą (65). EEV suskirstytas į Senojo Pasaulio (rytinis pusrutulis) ir Naujojo Pasaulio (vakarinis pusrutulis) padermes. Senojo Pasaulio EEV padermėms būdingas didesnis letalių išeičių dažnis (20-40 %) ir sukiamas neurologinis sergamumas (28-30 %) nei Naujojo Pasaulio padermėms (mirštamumas 10-15 %, neurologinis sergamumas < 10 %). Pasak James H. Diaz su kolegomis, geografiškai (69), o anot Anna Michelitsch su bendraautoriais, vadovaujantis genomo sekvenavimo analize (65) Senojo Pasaulio EEV yra skirstomas į 3 potipius (64–67,69). Eu-EEV potipis labiausiai paplitęs Europos žemyne (65,69). Sib-EEV potipis cirkuliuoja Rusijoje ir rytinėje Europos dalyje (65,69). TR-EEV potipis randamas Azijoje, labiausiai šiaurės Kinijoje ir rytų Rusijoje (65,69). EE klinikinė eiga ir išėitys priklauso nuo Senojo Pasaulio EEV potipio (65) ir žmogaus amžiaus (pavojingesnis vyresniems). TR-EEV ir Sib-EEV potipio sukeltam EE būdingas didesnis mirštamumas nei Eu-EEV potipio sukeltam EE (64,68,69). Sib-EEV potipio sukeltas EE linkęs chronizuotis (66). Kentaro Yoshii ir bendraautorių publikacijos duomenimis, Japonijoje EE įtrauktas į registruojamų ligų sąrašą, o EEV priskiriamas 3-iam biosaugumo lygmeniui (66). Beje, neseniai nuo Sib-EEV potipio buvo atskirtas Baikalo EEV (Bkl-EEV) ir Himalajų EEV (Him-EEV) potipis. Bkl-EEV potipis cirkuliuoja Baikalo ežero regione, o Him-EEV potipis buvo išskirtas iš Himalajų kalnų kiaunių (65,68,70). Naujojo Pasaulio EEV apima *Powassan* virusą ir elnių erkinį virusą. *Powassan* virusas paplitęs šiaurės rytų Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), rytų Kanadoje ir gali būti perduotas iš nimfos stadijos erkės žmogui per 15 min arba mažiau. *Powassan* viruso sukeltam EE būdingas sezoniškumas nuo gegužės iki gruodžio mėn ir tai susiję su erkių aktyvumu. Pasireiškia somnolencija, galvos skausmas, sumišimas, aukšta kūno T, silpnumas, ataksija ir limfocitozė CSS. Po laikino pagerėjimo gali įvykti demielinizacija ir lėtas neurologinis atsigavimas. Taip pat po šios infekcijos dažnai lieka neurologinis deficitas, atminties pablogėjimas, bendras silpnumas, judėjimo sutrikimai, oftalmoplegija ir apatinių galūnių paraparezė, o mirtingumas gali siekti 10 %. Elnių erkių virusas filogenetiškai artimas *Powassan* virusui. Šių virusų sukeltam EE būdinga tokia pati paplitimo zona, meningoencefalitinis sindromas, neurologinis deficitas ir aukštas mirtingumas, todėl kliniškai atskirti sukėlėją sunku (69). EEV sukeltas EE šiuo metu yra endeminis Centrinėje Europoje, Baltijos regione, Rusijoje, rytinėje Azijos dalyje ir daugiau nei 10 000 atvejų

užfiksuojama kasmet (64,66), Anna Michelitsch ir kolegų duomenimis, 12 000 atvejų kasmet (65). Dėl socialinių, ekonominių, ekologinių, klimato faktorių, imlesnių šeiminių, pavyzdžiui, imunosupresuotų pacientų, pagerėjusių diagnostikos galimybių, medikų gebėjimo įtarti EE, EE epidemiologinė situacija keičiasi, endeminiai regionai plečiasi, diagnozuotų EE atvejų skaičius didėja (64,65). Dėl turizmo į endeminius regionus su kelionėmis susijęs EE tampa globaliu rūpesčiu, nes daugiau EE atvejų diagnozuojama už įprastinių EE paplitimo ribų (71). EEV gali būti perduotas su erkių seilėmis. Erkės gyvenimo ciklą sudaro keturios stadijos: kiaušinėlis, lerva su 6 kojomis, nimfa ir subrendusi erkė su 8 kojomis (65,69). EEV šeiminiui gali perduoti nimfa ir subrendusi erkė (69). EEV erkėms ligos nesukelia. Patogenas tarp erkių, erkių lervų ir nimfų plinta joms besimaitinant to paties šeiminko krauju (64,65,69) arba transovariniu ir transtadijiniu keliu (64–66,69). Transtadijiniu keliu EEV perduodamas iš vienos erkės vystymosi stadijos į kitą: kiaušinėlis, lerva, nimfa, subrendusi erkė, o pastaroji ir vėl sudeda EEV infekuotus kiaušinėlius (65). Erkių gyvenimo trukmė siekia 6 metus, jos gali išgyventi žiemos mėnesiais, todėl EEV ilgai cirkuliuoja toje pačioje vietoje (65). Rečiau EEV plinta alimentiniu keliu, vartojant EEV viremija sergančių kanopinių galvijų nepasterizuotą pieną ir jo produktus (66,68). Be to, literatūroje galima rasti atvejų, kai EEV perduodamas transfuzuojant kraują, transplantuojant organus (68), su pienu infekuotai motinai krūtimi maitinant savo vaiką arba su aerozoliais laboratorijų darbuotojams (64). Europoje EE virusą platina du pagrindiniai vektoriai – *I. ricinus* (Vakarų, Centrinė ir Rytų Europoje) ir *I. persulcatus* (nuo Lietuvos ir Baltijos šalių iki Kinijos ir Japonijos) erkės (64,70). Anot Anna Michelitsch ir kolegų, Europoje pagrindinis vektorius yra *I. ricinus* erkės, o Rusijoje ir Azijoje – *I. persulcatus* erkės (65). EEV natūralus rezervuaras yra graužikai, vabzdžiaėdžiai, vidutinio dydžio žinduoliai, elniai, kiti kanopiniai gyvūnai, paukščiai, rečiau naminiai gyvūnai (64,65,69). Pasak Anna Michelitsch ir bendraautorių, efektyviai EEV amplifikacijai reikalingas lengvai infekuojamas, gebantis ilgai nešioti ir perduoti EEV naiviems individams bei išvengiantis sunkių simptomų šeiminkas. Šiuos kriterijus atitinka smulkūs graužikai dėl aukšto reproduktyvumo ištikus metus, trumpos gyvenimo trukmės ir pasireiškiančios EEV viremijos po erkės įkandimo (65). Pasak James H. Diaz ir kolegų publikacijos, erkės aptinka šeiminkus, nes gali jausti šiltakraujų gyvūnų vibraciją ir iškvepiamą anglies dioksidą (69). EE endemiškumo palaikymui reikalingas horizontalus EEV cirkuliavimas tarp stuburinių gyvūnų ir erkių (64–66), nes transovariniu keliu EEV perdavimas yra neefektyvus (64). Vektorių (erkių) aktyvumas įtakoja EE sezoniskumą ir jis svyruoja nuo balandžio iki lapkričio mėn, o didžiausias intensyvumas pasiekiamas rugpjūčio mėn. Tačiau dėl klimato pokyčių EE atvejai gali būti diagnozuoti ir žiemos mėn. Erkių maitinimosi įkarščio metu – nuo vėlyvo pavasario iki rudens pradžios – žmonės yra dažniau infekuojami EEV (64). Remiantis Margriet Dekker ir bendraautorių tyrimo duomenimis, įkandus erkei, EEV transmisija į žmogaus organizmą įvyksta per kelias min ir trečdaliui atvejų

pasireiškia pirmoji karščiavimo banga (70). Erkės labiausiai paplitusios miškingose vietovėse, mišriuose miškuose, pievose, žolynuose, o maksimalus aukštis virš jūros lygio siekia 1500 metrų (64). Anot Anna Michelitsch ir kolegų studijos, šiose vietose didžiąją laiko dalį T būna aukštesnė nei 7 °C, oro drėgnis 80 %, o tai sukuria erkėms palankią aplinką (65). Niccolò Riccardi ir kolegų duomenimis, 45-64 metų vyrai dažniau suseraga EE (vyrų ir moterų santykis yra 1,4:1), nes darbo (grybauja, uogauja) ir rekreaciniais (sportuoja, išskylauja) tikslais daugiau laiko praleidžia gamtoje (64). Be to, Vokietijoje ir Lenkijoje erkės gali būti paplitę tiek urbanizuotose, tiek kaimo teritorijose. Ilgėjančios dienos, kylanti vidutinė oro T gali išplėsti erkių mitybos zonas ir padidinti EEV transmisijos riziką. Šiuo metu EE yra endemiškas 27 Europos šalyse, kasmet čia pranešama tūkstančiai atvejų, o dalis dar ir nediagnozuojama dėl švelnaus klinikinio pasireiškimo (64). Niccolò Riccardi su kolegomis ir Martin Haditsch su bendraautoriais studijose teigiama, kad keliautojams praleistas laisvalaikis ir profesinė veikla endeminėse zonose, atvirame lauke, gali didinti riziką susirgti EE (64,71). Gulėjimas ant žolės nėra aktyvi veikla, tačiau vis tiek kelia grėsmę susirgti EE. Be to, neseniai išskirta nauja EE rizikos grupė. Tai išvykstantieji į masinius susibūrimus, didelius sporto, religinius, politinius ir kultūrinius renginius. Šie žmonės gali nesikonsultuoti su medikais dėl EE prevencijos priemonių svetur (71). Buvo nustatyta, kad keliaujantiems į endemines Europos EE zonas rizika susirgti EE yra tokia pati, kaip ir išvykstantiems į Indiją išsivystyti *Plasmodium vivax* maliarijai (dažnis svyruoja tarp 1:3000-1:25 000). Sergantiems lėtinėmis ligomis arba vartojantiems imunosupresinius vaistus gali išsivystyti daug sunkesnes EE pasekmės, todėl svarbu šviesti šias žmonių grupes apie EE, o organų donorus ištirti dėl EEV (64).

#### **4.2. Erkinio encefalito klinikiniai ypatumai**

Niccolò Riccardi ir kolegų duomenimis, vidutinis EE IP yra 8 d (64), Daniel Ruzek ir bendraautorių duomenimis, gali svyruoti nuo 2 iki 28 d, dažniausiai nuo 7 iki 14 d (68). Pasak Kentaro Yoshii ir bendraautorių, IP trunka 7-14 d ir gali svyruoti nuo 2 iki 28 d (66). Remiantis Niccolò Riccardi ir kolegų duomenimis, alimentiniu keliu perduoto EEV IP yra trumpesnis ir trunka 3-4 d (64). Niccolò Riccardi ir kolegų publikacijoje rašoma, kad EE klinikinis spektras gali varijuoti nuo serokonversijos be žymesnių simptomų iki letalaus EE (64). EEV gali sukelti pirmą fazę (pirmoji viremija arba pirmoji karščiavimo banga) ir antrą fazę (antroji karščiavimo banga, CNS pažeidimas) (64,66,68). Pirmosios viremijos metu pasireiškia karščiavimas, bendras negalavimas, galvos, raumenų skausmas (64,68). Daniel Ruzek ir kolegų studijoje teigiama, kad praėjus pirmajai viremijai, apie du trečdaliai ligonių pasveiksta ir neįvyksta EEV invazija į CNS (68). Tačiau apie trečdaliui ligonių, remiantis Niccolò Riccardi ir kolegų studija, vidutiniškai po 2-8 d (svyruoja nuo 1 iki 20 d) (64), o Kentaro Yoshii ir bendraautorių duomenimis, po 7 d (svyruoja nuo 1 iki 21 d) (66) besimptomio periodo būklė pradeda blogėti, simptomai vėl sugrįžta. Tai yra antroji karščiavimo banga, EEV penetruoja į CNS ir sukelia neurologinius simptomus. Tokie atvejai



daugelyje EE endeminių šalių įtraukiami į privalomai registruojamų ligų sąrašą (68). Antroji karščiavimo banga pagal klinikinį pasireiškimą skirstoma į meningitinę (M) (būdinga ypač vaikams), meningoencefalitinę (ME), meningoencefalomielitinę arba radikuloneuritinę formą (64,67,68). Niccolò Riccardi ir kolegų studijoje rašoma, kad vaikams EE eiga dažniausiai yra gerybinė, o suaugusiems ir imunosupresuotiems žmonėms gali būti daug sunkesnė (64). TR-EEV ir Sib-EEV potipis yra neuroinvaziškesnis, lemia daug sunkesnes EE pasekmes. Eu-EEV potipio sukeltas EE sukelia 1-2 % pacientų mirčių (64,68), o Petra Bogovič ir bendraautorių duomenimis, sukelia 0,5 % -2 % ligonių mirčių (67).

Daniel Ruzek ir bendraautorių duomenimis, pirmoji viremija trunka 2-4 d (svyruoja nuo 1 iki 8 d) (68), Niccolò Riccardi ir kolegų duomenimis, 1 sav (64), o Kentaro Yoshii ir bendraautorių duomenimis, 2-7 d (svyruoja nuo 1 iki 10 d) (66). Pirmoji karščiavimo banga pasireiškia galvos skausmu, karščiavimu, bendru negalavimu, raumenų skausmu, apetito nebuvimu, pykinimu ir vėmimu (64,67,68). Ligonio kūno T greitai pasiekia 38-39 °C ir karščiavimas trunka nuo kelių valandų iki kelių dienų. Praėjus pirmajai viremijai, pacientas patiria klinikinį pagerėjimą. Besimptominis laikotarpis trunka iki 1 sav (svyruoja nuo 1 iki 21 d) (68). Anot Kentaro Yoshii ir kolegų, TR-EEV ir Sib-EEV potipio sukeltas EE progresuoja be besimptominio laikotarpio (66). Apie 46 % ligonių, praėjus pirmajai viremijai, pasireiškia antroji karščiavimo banga (68).

Antrosios karščiavimo bangos metu karščiavimas būna aukštesnis 1-2 °C negu pirmosios viremijos metu, dažniausiai viršija 40 °C T. Antroji karščiavimo banga pagal simptomų išreikštumą gali būti skirstoma į lengvą, vidutinę ir sunkią, o pagal CNS pažeidimą - į M, ME, meningoencefalomielitinę arba radikuloneuritinę (68).

M EE forma gali pasireikšti galvos skausmu, svaigimu, pykinimu, vėmimu, akių skausmu, fotofobija ir kaklo raumenų rigidiškumu. Pacientas jaučia bendrą silpnumą, yra vangus, sprando raumenys įtempti, Kernigo ir Brudzinskio simptomai teigiami. Karščiavimas trunka 7-14 d (68). Vaikams karščiavimas be neurologinių simptomų yra pagrindinis skundas (64,68). Remiantis Petra Bogovič ir kolegų studija, M EE formos paplitimas tarp suaugusiųjų yra apie 50 % (67).

Vadovaujantis Daniel Ruzek ir kolegų studijos duomenimis, apie 50 % suaugusiųjų, sergančių bifazine EE eiga, pasireiškia ME EE forma. Ši forma yra sunkesnė ir letališkesnė nei M forma. Pacientas jaučia bendrą silpnumą, yra vangus, mieguistas, skundžiasi stipriu galvos skausmu, pykinimu ir vėmimu, sprando raumenys įtempti, Kernigo ir Brudzinskio simptomai teigiami. Ligoniu gali pasireikšti kludiesiai, haliucinacijos, psichomotorinis sujaudinimas, orientacijos laike ir vietoje praradimas, epilepsiniai traukuliai, dezorientacija, sujaudinimas, sumišimas, galūnių ir veido raumenų hiperkinezija. Pakitusi sąmonė gali svyruoti nuo somnolencijos iki komos. Dažnai diagnozuojama galvinių nervų pažeidimas, veido ir akių nervų parėzė, ataksija, autonominės nervų sistemos (ANS) sutrikimai. Apie 4 % ligonių, kuriems

pasireiškia CNS pažeidimas, diagnozuojama nugarinių nervų paralyžius, o sunki mialgija kartais progresuoja iki paralizės (68).

Sergančiajam židinine ME EE forma klinikinis pasireiškimas priklauso nuo smegenų pažeidimo lokalizacijos. Dėl vieno iš smegenų pusrutulių pažeidimo gali įvykti spazminė dešinės arba kairės kūno pusės galūnių paralizė. Taip pat toje pačioje kūno pusėje gali išsivystyti VII-os ir IX-so galvinių nervų poros pažeidimas. Jeigu procesas lokalizuotas kairėje kūno pusėje, pasireiškia kalbos sutrikimai. Jeigu pažeidžiama smegenų kamieno baltoji medžiaga, smegenų uždegimo pusėje įvyksta galvinių nervų paralizė, o priešingoje kūno pusėje – galūnių paralizė. Gali būti pažeidžiamos III, IV, V, VI, kiek dažniau - VII, IX, X, XI ir XII galvinių nervų poros. Tai lemia minkštojo gomurio paralizę, neaiškią kalbą, afoniją, afagiją, tachikardiją ir dispneją (68).

Sergančiajam meningoencefalomielitine EE forma gali pasireiškėti rankų, nugaros, kojų paralizė, gali būti simetriškai pažeidžiami kaklo, pečių juostos, viršutinių galūnių raumenys, kartais tarpšonkauliniai raumenys ir diafragma. Viršutinės galūnės pažeidžiamos daug dažniau nei apatinės. Ligoniui sunku išlaikyti galvą vertikaloje padėtyje. Pailgųjų smegenų ir smegenų kamieno centrinės dalies pažeidimas lemia blogą prognozę. Galvinių nervų pažeidimas daugiausiai susijęs su akių, veido ir ryklės motorine disfunkcija. Kartais EE gali būti susijęs su ANS disfunkcija, sumažėjusiu širdies ritmo variabilumu ir tachikardija. Flacidinis paralyžius su mono-, para- arba tetraparaze išsivysto 5-10 % EE su CNS pažeidimu atveju. Be to, gali išsivystyti kvėpavimo raumenų paralyžius ir kvėpavimo nepakankamumas. Kartais ištinka staigus kvėpavimo ir širdies veiklos nepakankamumas. Motorikos sutrikimai išsivysto palaipsniui per 7-12 d, paveiktų raumenų atrofija įvyksta ligos 2-3-ios sav pabaigoje (68).

Encefaloradikulitinis pažeidimas yra retas, Rusijoje pranešama iki 3 % atveju. Pažeidžiamos nervinės šaknelės ir periferiniai nervai, todėl be febrilaus karščiavimo ir meninginių simptomų taip pat pasireiškia parestzija, dilgčiojimas įvairiose odos vietose, skausmas pagal nervų kamienų eigą, teigiamas *Lasegue's* ir *Wasserman* testas, polineuritinis jutimo sutrikimas distaliniuose galūnių segmentuose („pirštinių“ ir „kojinių“ tipo). Flacidinis paralyžius prasideda kojose ir plinta į liemenį bei rankas. Tačiau šis procesas gali prasidėti pečių juostos raumenyse, plisti į kaklo raumenis.

Nors dauguma pacientų, sergančių EE su CNS pažeidimu pasveiksta, tačiau kai kuriems EEV lieka persistuoti CNS, EE simptomai tęsiasi. Tai yra lėtinis EE. Rusijoje ši būklė sudaro 1-2 % visų EE atveju, o Europos žemynui nebūdinga. Rusijos klinicistai lėtinį EE suskirstė į persistuojančią, recidyvuojančią ir progresuojančią formą. Atsigavimo periodu, net ir esant normotermijai, židininis smegenų pažeidimas tęsiasi savaites arba mėnesius. Be to, lėtinis EE gali būti latentinis ir manifestuoti po kelių mėnesių arba metų esant tam tikroms sąlygoms (hipotermija, fizinė arba psichologinė trauma, sunkus fizinis darbas, alkoholinė intoksikacija) arba gali pasireikšti kaip nuolat progresuojantis židininis CNS pažeidimas, lemiantis letalią išėitį. Ankstyvas lėtinio EE

požymis yra galvos skausmas ir jis intensyvėja ligai progresuojant. Lėtinio EE trukmė svyruoja nuo 1 iki 20 metų ir daugiau. 17 % lėtinio EE atvejų baigiasi mirtimi praėjus 9-20 metų po EEV infekcijos. Lėtinį EE sukelia TR-EEV ir Sib-EEV potipis, Sib-EEV potipis daug dažniau (68).

### **4.3. Erkinio encefalito pasekmės**

EE pasekmės priklauso nuo EE formos, sunkumo ir EEV potipio. Eu-EEV potipio sukeltam EE būdingas < 2 % mirštamumas, o TR-EEV potipio – 20 %. Apie 46 % ligonių, kuriems pasireiškė antroji karščiavimo banga ir CNS pažeidimas, išsivysto ilgalaikės pasekmės (68). Niccolò Riccardi ir bendraautorių studijoje teigiama, kad 40-60 % pacientų dėl CNS pažeidimo ir intubacijos reikalinga prailginta hospitalizacija, o tai gali komplikuotis ligoninėje įgyta pneumonija (64). Remiantis Daniel Ruzek ir kolegų duomenimis, 40-50 % pacientų po EE išsivysto postencefalitinis sindromas (PES) (68). Niccolò Riccardi ir bendraautorių studijoje rašoma, kad PES yra susiję su mutacija EEV NS1 gene ir defektyviu šeimininko T ląstelių atsaku. Abiem atvejais, jeigu PES sukelia Eu-EEV potipis, prognozuojamos nepalankios pasekmės (64). Dažniausiai pasireiškia astenija 85 %, persistuojantis galvos skausmas 29 %, koncentracijos sumažėjimas 33 %, atminties suprastėjimas 20 %, tremoras ir judesių sutrikimai 16 %, ataksija ir koordinacijos sutrikimai 4-5 %, depresija 3 %, galvinių nervų parėzė 2 %, nerimas 1 %, apatija, irzlumas, miego sutrikimai (64,68). Remiantis Daniel Ruzek ir bendraautorių studijos radiniais, taip pat galimi jutimo sutrikimai ir persistuojanti flacidinė parėzė arba paralyžius (68). Apie 2 % vaikų, persirgusių EE, lieka persistuoti neuropsichiatriniai sutrikimai, dėmesio ir koncentracijos deficitas (68).

### **4.4. Erkinio encefalito diagnostikos ypatumai**

Remiantis Daniel Ruzek ir kolegų studijos duomenimis, palyginus su kitos etiologijos virusinių ir aseptinių meningitų atvejais, EE neurologine forma sergančių ligonių CSS aptinkamas mažas leukocitų skaičius (vidutiniškai  $60/\mu\text{l}$ , svyruoja  $5-1200/\mu\text{l}$ ). Toks laboratorinis požymis būdingas ir kitų *Flavivirus* genties atstovų, pavyzdžiui, Vakarų Nilo viruso, *Dengue* viruso, sukeliams infekcijoms. Pradžioje CSS dominuoja polimorfonuklearai (granulocitai), bet po kelių dienų imuninis atsakas pasikeičia ir pradeda daugėti limfocitų. Uždegimo žymenys ir baltymas albuminas smegenų skystyje padidėja saikingai (68).

Pirmosios viremijos metu EEV RNR aptikimui kraujo serume gali būti atlikta realaus laiko atvirkštinės transkripcijos - polimerazės grandininė reakcija (RT-PGR) (64,67,68). Petra Bogovič su kolegomis studijoje teigiama, kad EEV RNR kiekis kraujo serume iš esmės nesiskiria ir nepriklauso nuo amžiaus, lyties, pirmosios viremijos trukmės iki RT-PGR tyrimo atlikimo. Tačiau sunkesnės ir reikalaujančios hospitalizacijos pirmosios viremijos atveju kraujyje aptinkamas didesnis EEV RNR kiekis (67). Antrosios karščiavimo bangos metu ligos progresavimui įvertinti gali būti atliekama

mažesnio jautrumo RT-PGR (> 50 kopijų/ml) tyrimas EEV RNR kiekio nustatymui smegenų skystyje arba kraujo serume. Tačiau abu minėtieji tyrimai rutiniškai neatliekami (64,67,68).

Be to, remiantis Petra Bogovič ir bendraautorių duomenimis, pirmosios viremijos metu pasireiškia leukopenija (sumažėja visų pagrindinių leukocitų grupių skaičius), trombocitopenija ir rečiau kepenų fermentų kiekio, laktato dehidrogenazės (LDH) nuokrypiai. Antrosios karščiavimo bangos metu kraujyje bendras leukocitų, neutrofilų, limfocitų ir monocitų skaičius didėja arba atitinka pamatines biologines vertes, trombocitopenija sunkėja, kepenų fermentų (ASAT ir ALAT), gamaglutamiltransferazės (GGT), LDH kiekis kraujo serume didėja. Tai aiškinama tuo, kad EEV replikuojasi įvairiuose organuose, audiniuose ir tiesiogiai arba netiesiogiai paveikia kaulų čiulpus ir kepenis (67).

Antrosios karščiavimo bangos metu kraujo serume aptinkama specifiniai EEV-IgM Ak ir specifiniai EEV-IgG Ak (64,67,68). Anot Kentaro Yoshii ir bendraautorių, jų aptikimui gali būti naudojama fermentinės imunosorbentinės analizės reakcija (ELISA), nes šis metodas sąlyginai saugus ir naudojami inaktyvuoti EEV virionai (66). Beje, Petra Bogovič su kolegomis nustatė, kad specifinių EEV Ak pasirodymas kraujo serume sumažina EEV RNR aptikimo galimybę RT-PGR tyrimo metodu (67). Specifiniai EEV-IgM ir EEV-IgG kraujo serume yra diagnostinis EE kriterijus (64,67,68). Remiantis Daniel Ruzek ir bendraautorių duomenimis, EEV-IgM ir EEV-IgG taip pat gali būti aptikti CSS, tačiau vėliau nei kraujo serume (68). Anot Niccolò Riccardi ir kolegų studijos, kai EEV-IgM titras yra ribinis arba neigiamas ir išlieka EE klinikinis įtarimas arba kai EEV-IgM ir EEV-IgG yra teigiami ir reikia atskirti kryžmines reakcijas dėl polikloninės IgM aktyvacijos, matuojamas EEV-IgG avidiškumas (64). Be to, endeminėse zonose EEV atskirti nuo kitų patogenų (Vakarų Nilo viruso arba *Dengue* viruso) gali būti matuojamas EEV neutralizuojančių anti-EEV Ak titras (64,66). Jis taip pat gali padėti atskirti persirgtą EE nuo vakcinacijos prieš EE. Po vakcinacijos prieš EE neutralizuojančių anti-EEV Ak titras būna aukštesnis ir su amžiumi nemažėja (64). Tačiau, pasak Kentaro Yoshii ir bendraautorių, neutralizacijos testas reikalauja daug laiko, yra nesaugus, nes naudojami gyvi EEV (66).

MRT ir EEG gali būti naudojami lokalizuotiems neurologiniams pažeidimams aptikti ir jiems kiekybiškai įvertinti (64,68). Tačiau abiejų tyrimų radiniai nėra specifiški EE diagnozei ir neįtraukti į diagnostinius EE kriterijus. Remiantis Niccolò Riccardi ir bendraautorių tyrimo duomenimis, MRT tyrimas gali būti atliekamas, kai reikia papildomų tyrimų EE diagnozei paremti (64). Vadovaujantis Daniel Ruzek ir kolegų studijos duomenimis, EEG naudinga EE prognozei, ilgalaikėms pasekmėms arba letalioms išėjimams vertinti, kai persistuoja CNS pažeidimas arba atsiranda nauji nukrypimai (68).

Taigi EE diagnostiniai kriterijai yra EE klinikiniai simptomai (M, ME arba encefalomyelitas); epidemiologinė anamnezė; smegenų skystyje pleocitozė (> 5 x 10<sup>6</sup> ląst/l); EEV-IgM ir/arba EEV-

IgG kraujo serume arba EEV-IgM ir/arba EEV-IgG CSS; arba serokonversija ir specifinių EEV-IgG padidėjimas 4 kartus poruotuose kraujo serumuose (67,68).

#### **4.5. Erkinio encefalito profilaktikos priemonės**

Profilaktikos priemonės yra labai svarbios EE sukeltam sergamumui ir mirštamumui mažinti. Rekomenduojama laikytis asmeninės apsaugos priemonių, vengti išvykų į aukštos rizikos zonas, o būnant jose, vaikščioti takeliais, dėvėti tinkamą aprangą, naudoti vabzdžius atbaidančius purškiklius, atlikti reguliarią savo kūno patikrą (69,72). Dėvėdami šviesios spalvos drabužius, žmonės greičiau pastebi erkes. Ilgomis rankovėmis marškinėliai ir ilgos į kojines sukištos kelnės barjeriškai atskiria erkes nuo odos. Permetrinu impregnuoti drabužiai taip pat pasižymi didele apsauga nuo erkių. Vietiniai repelentai, kurių sudėtyje yra nuo 20 iki 50 % N, N-dietil-meta-tolumido (DEET), efektyviai atbaido nariuotakojus. Siekiant išvengti neurologinių pažeidimų, vaikams ir kūdikiams > 2 mėnesių amžiaus rekomenduojami 10-30 % DEET koncentracijos repelentai (69).

Dar viena prevencinė strategija yra greitas įkandusios erkės pašalinimas (69,72). Chirurginės žnyplės, pincetai gali padėti pašalinti erkę su visomis jos kūno dalimis. Šalinant erkę pirštais, kyla rizika ją sutraiškyti ir sukurti infekcinį aerosolį arba atskirti erkės galvą nuo kūno. Tokiu atveju burninė erkės galvos dalis lieka odoje ir iš seilių liaukų EEV toliau perduodamas į įkandimo žaizdą. Kontraindikuotinas erkės deginimas įkandimo vietoje, jos tepimas klizais, aliejais ar nagų valikliu (69).

Nors ir egzistuoja EE prevencinės priemonės, jų naudojimas nevienodai paplitęs ir gali būti stebėtinai mažas endeminėse EE zonose. Šių vietų lankytojai, o ne nuolatiniai gyventojai linkę dažniau laikytis EE profilaktikos priemonių. Tai aiškinama tuo, kad vietiniai daug metų gyvena aukštos rizikos zonose, todėl ekspozicijos riziką suvokia nerimtai. Taip pat apsaugos priemonių kaina vertinama esanti didesnė už galimą naudą. Čia kaip kaina suvokiama diskomfortas (vasaros metu dėvėti apsauginius drabužius per karštą), išvaizda (nepriimtina į kojines sukištos kelnės), švietimo kaštai (mokymas, kaip ištraukti erkę) ir repelentų galima žala sveikatai (72).

Kita prevencijos strategija yra naujų veterinarinės vakcinų kūrimas ir gyvūnų apsauga nuo EEV. Galvijų ir kiaulių apsaugai gali būti naudojami akaricidai. Juos taip pat galima paskleisti šalia elnių vandens ir druskos stotelių. Grauzikų ir smulkių žinduolių apsaugai gali būti konstruojami akaricidais impregnuoti urvai, o lizdų sukimui galima paskleisti akaricidinius vatos gniužulus (69).

Taip pat stipriai rekomenduojama EE vakcinacija (64,68,69,71–73). Europoje pagamintos vakcinės naudojamos jau daugiau kaip 30 metų ir pasižymi aukštu efektyvumu. 1976 m buvo patvirtinta pirma EE vakcina („Pfizer“) ir skirta gyvenantiems bei dirbantiems aukšto EE endemiškumo zonose. 1991 metais Vokietijoje buvo įregistruota antra vakcina („GSK-Encepur“). Vakcinės gaminamos iš formaldehidu inaktyvuotų, ant aliuminio hidroksido adsorbuotų EEV ir

išvalomos ultracentrifugacijos būdu (66,68). „*GSK-Encepur*“ vakcinoje kaip stabilizatorius naudojama sukrozė, o „*Pfizer*“ – žmogaus albuminas. Pediatrinių vakcinų sudėtyje antigeno (Ag) kiekis yra per pusę mažesnis nei suaugusiųjų, nes priešmokyklinio amžiaus vaikams būdingas dažnesnis karščiavimas ir jis būna aukštesnis. „*GSK-Encepur*“ ir „*Pfizer*“ vakcinų nepageidaujamas poveikis pasireiškia 16-25 % vakcinacijos atveju. Dažniausiai pranešami nepageidaujami reiškiniai yra lokalus laikinas paraudimas arba skausmas injekcijos vietoje, karščiavimas, galvos, raumenų, sąnarių skausmas, nuovargis. Jie dažnai pasireiškėdavo vaikams, tačiau sumažinus Ag kiekį vakcinoje, pranešami vis rečiau (68).

Europoje ir Rusijoje įregistruoti penki vakcinų tipai ir yra gaminami trijose farmacijos kompanijose: „*GSK-Encepur*“ (Vokietija), „*Pfizer*“ (Austrija), „*Microgen*“ (Rusija) ir „Chumakovo institutas“ (licencijuota tik Rusijoje) (68). Tačiau Andreas Pilz ir bendraautorių studijoje rašoma, kad pasaulyje šiuo metu prekiaujama šešiomis EE vakcinomis (73). Europoje ir Rusijoje pagamintos EE vakcinos leidžiamos į raumenis, tačiau vakcinos dozių skaičius ir grafikas skiriasi. Europoje pagamintos vakcinos schema susideda iš trijų dozių (pirma dozė 0 d, antra dozė po 1-3 mėn, trečia dozė po 5-12 mėn) (73). Niccolo Riccardi ir bendraautorių duomenimis, trečia dozė skiriama po 5 mėn (64), Daniel Ruzek ir bendraautorių duomenimis, „*GSK-Encepur*“ vakcinos trečia dozė skiriama po 9-12 mėn (68). Rusijoje pagamintos vakcinos schema susideda iš dviejų dozių (pirma dozė 0 d, antra dozė po 5-7 mėn) (68). „*Pfizer*“ ir „*GSK-Encepur*“ pirma sustiprinančioji dozė skiriama po 3 metų, kitos skiriamos kas 5 metai (<60 metų amžiaus žmonėms) arba kas 3 metai (≥ 60 metų amžiaus žmonėms, ≥ 50 metų amžiaus žmonėms naudojant „*GSK-Encepur*“ vakciną (73). Remiantis Daniel Ruzek ir kolegų publikacija, „*GSK-Encepur*“ ir „*Pfizer*“ vakcinos yra imunogeniškos, serokonversija siekia 92-100 % po pilnos vakcinacijos schemos (68). Andreas Pilz ir bendraautorių duomenimis, „*Pfizer*“ vakcinos efektyvumas svyruoja 96-99 % (73).

Planinės imunosupresijos, išvykos į endeminius regionus atveju arba vasaros mėnesiais, kai reikia sukelti greitą imuninį atsaką, vakcinacijos schema pagreitinama (64,68). „*Pfizer*“ pagreitinata vakcinacijos schema: pirma dozė 0 d, antra dozė po 14 d, trečia dozė po 5-12 mėn, o „*GSK-Encepur*“: pirma dozė 0 d, antra dozė po 7 d, trečia dozė po 21 d, ketvirta dozė po 12-18 mėn. Po trečios dozės taikant standartinę ir pagreitintą vakcinacijos schemą susidaro toks pat Ak kiekis. Tačiau po antros dozės taikant pagreitintą schemą sukeliamas silpnesnis imuninis atsakas ir Ak kiekis sumažėja daug greičiau (68). Pagreitintą vakcinacijos schemą taip pat galima taikyti skiriant „Chumakovo instituto“ vakciną. Jeigu vakcinacija atliekama imunosupresijos metu arba po jos, organizme susintetintas Ak kiekis gali būti nepakankamas apsaugoti nuo EE. Pacientams turintiems rizikos faktorių ir keliautojams į endemines EE zonas gali būti skiriama imunogeniškesnės vakcinos ir dažnesniu režimu (64).

Europos endeminiuose EE regionuose, kuriuose buvo sėkmingai įdiegta vakcinacijos programa, EE atvejų skaičius ženkliai sumažėjo. Iki vakcinacijos didžiausias EE mirštamumas buvo registruojamas Austrijoje. Daniel Ruzek ir bendraautorių žiniomis, dabar beveik 88 % Austrijos gyventojų vakcinuoti mažiausiai viena EE vakcinos doze (68), o Andreas Pilz ir kolegų duomenimis, 81 % (73). 58 % austrų laikosi vakcinacijos grafiko. Reguliariai vakcinuojamų gyventojų bendras vakcinos efektyvumas yra beveik 99 %. Austrijoje nuo 2000 iki 2006 metų vakcinacija padėjo išvengti apie 2800 susirgimo EE atvejų (66,68).

Kituose Europos endeminiuose EE regionuose EE vakcinacijos apimtis yra maža, vidurkis yra 22 % (73) arba svyruoja 0-33 % (68), o neendeminėse zonose – 5 % (73). Tik Latvijoje, Daniel Ruzek ir bendraautorių žiniomis, vakcinacijos apimtis viršija 50 % (68), o Andreas Pilz ir kolegų duomenimis, yra 62 % (73). Latvijoje, aukšto endemiškumo zonose, vakcinuotų vaikų yra 77 %. Latvijoje 2007 metais EE vakcinacija buvo įtraukta į nacionalinį skiepų kalendorių, todėl aukšto endemiškumo zonose vaikų, susirgusių EE, skaičius sumažėjo 12,5 %. Suomijoje, *Aland* saloje, vakcinacijos apimtis yra 71 %. Kitose endeminėse EE Europos šalyse vakcinuotų gyventojų dalis varijuoja: Čekijoje 23 %, Vokietijoje 13-27 %, Estijoje 10 %, Vengrijoje 5-15 %, Lietuvoje maža, Lenkijoje 0,34 %, Slovakijoje 0,25 % suaugusiųjų ir 0,4 % vaikų, Slovėnijoje 12,4 %, Švedijoje 11 %, Šveicarijoje 25-33 %. Andreas Pilz su kolegomis ištyrė, kad vakcinacijos apimtis 0-15 metų ir 16-59 metų amžiaus grupėse yra vienoda, o  $\geq 60$  metų amžiaus žmonių – mažiausia (73).

„*GSK-Encepur*“ ir „*Pfizer*“ vakcinos prieinamos daugelyje Europos šalių, tačiau Bulgarijoje neįregistruotos, o Rumunijoje galima įsigyti tik pagamintas Vokietijoje (68). Kentaro Yoshii ir bendraautorių duomenimis, Japonijoje nėra licencijuotos EE vakcinos (66). Europos šalyse, išskyrus Latviją, EE neįtrauktas į nacionalinės vakcinacijos programą. Tačiau vakcinacija rekomenduojama gyvenantiems arba besilankantiems endeminėse EE zonose ir aukštos rizikos grupėms (miško darbuotojams, ūkininkams ir kariuomenės personalui) (68,71).

Susirgimas EE po vakcinacijos yra retas. 25 EE atvejai užfiksuoti Austrijoje 2002-2008 metų laikotarpiu, 27 atvejai Švedijoje 2000-2008 metų laikotarpiu, 39 atvejai Slovėnijoje per pastaruosius 15 metų. Tai sudaro 1,7 % visų laboratorijoje patvirtintų EE atvejų. Iš šių pranešimų 54 atvejai užfiksuoti po pilnos vakcinacijos schemos ir 37 atvejai po 1-2 vakcinos dozių arba nesilaikant reguliaraus vakcinacijos grafiko. Apie 70 % šių pacientų buvo vyresni nei 50 metų, o pirmoji viremija sunkesnė nei nevakcinuotų ligonių (68).

## APTARIMAS

Remiantis kitų autorių sisteminėmis literatūros apžvalgomis ir mano atlikta studija, galima daryti išvadą, kad EE paplitęs šiaurės pusrutulyje ir atspindi *Ixodes* genties erkių, ypač *I. ricinus* ir *I. persulcatus*, geografinį pasiskirstymą. Egzistuoja trys pagrindiniai EEV potipiai: Eu-EEV potipis,

Sib-EEV potipis ir TR-EEV potipis. Beje, Telford ir kolegos praneša, kad neseniai atrastas į EEV panašus virusas, kuris infekuoja Naujosios Anglijos elnių erkes (74). V. Demicheli ir kolegų studijoje rašoma, kad daugiausiai EE atvejų užfiksuojama vasaros mėnesiais. Pastaraisiais metais Europoje registruojamų EE atvejų skaičius didėja, išskyrus šalis, kuriose paplitusi EE vakcinacija, pavyzdžiui, Austrija. EE IP trunka 4-28 d. Pirmoji viremija trunka apie 8 d. Jai būdingas febrilus karščiavimas, galvos, raumenų, sąnarių skausmas, bendras silpnumas. Apskaičiuota, kad  $\frac{3}{4}$  pirmosios viremijos atvejų yra lengvi arba gali net nepasireiškti simptomais ir apie 70 % pacientų pirmoji viremija toliau neprogresuoja. Apie 30 % ligonių po pirmosios karščiavimo bangos pasireiškia iki 20 d trukmės besimptomis periodas, po kurio prasideda antroji karščiavimo banga. Ji pagal CNS pažeidimą skirstoma į M (pasireiškia 9-67 % atvejų), ME (pasireiškia 32-66 % atvejų), meningoencefalomielitą (pasireiškia 5-18 % atvejų). Nors galvos skausmas gali tęstis mėnesiais, dauguma pacientų pasveiksta. Apie 2 % negydytų meningoencefalomielito atvejų yra letalūs. Apie 10-20 % EE ligonių dėl ME arba meningoencefalomielito išsivysto ilgalaikė arba nuolatinė parėzė, centrinis kurtumas arba neuropsichiatrinės pasekmės. Vaikams EE klinikinė eiga yra lengvesnė nei suaugusiems. EE diagnozuojamas remiantis epidemiologine anamneze, klinikinio ištyrimo radiniais ir pasireiškusiais simptomais, pleocitoze CSS, specifinių EEV-IgM ir EEV-IgG aptikimu kraujo serume arba CSS. Efektyvi profilaktikos priemonė yra vakcinacija (75). Minėtieji duomenys pateikti V. Demicheli ir kolegų publikacijoje, ir yra panašūs į mano atliktoje studijoje rastą informaciją. Europoje pagamintos EE vakcinų schema susideda iš trijų dozių (pirma dozė 0 d, antra dozė po 1-3 mėn, trečia dozė po 5-12 mėn). Pirmą sustiprinančią dozę skiriama po 3 metų, kitos skiriamos kas 5 metai (< 60 metų amžiaus žmonėms) arba kas 3 metai (≥ 60 metų amžiaus žmonėms). Beje, R. Steffen ir kolegos sisteminėje literatūros apžvalgoje rekomenduoja ilginti sustiprinančios EE vakcinų dozės intervalus iki 10 metų (76). Axel J. Schmidt su kolegomis remdamiesi daugiau nei 10 metų Šveicarijoje trukusiais stebėjimo duomenimis teigia, kad 10 metų intervalas tarp sustiprinančių EE vakcinų dozių nesukėlė EE proveržių (77). Taip pat intervalų prailginimas tarp sustiprinančių dozių sumažintų vakcinacijos kainą ir pagerintų jos prieinamumą (78).

## IŠVADOS

Erkinį encefalitą sukelia *Flavivirus* genčiai, *Flaviviridae* šeimai priklausantis erkinio encefalito virusas. Iškiriami 3 pagrindiniai potipiai: Europos, Sibiro ir Tolimųjų Rytų. Tolimųjų Rytų ir Sibiro potipiui būdingas didesnis mirštamumas nei Europos potipiui. Europoje erkinio encefalito virusą transmisiniu keliu perduoda *Ixodes ricinus* ir *Ixodes persulcatus* erkės. Gamtinis erkinio encefalito viruso rezervuaras yra graužikai. Alternatyvus plitimo kelias yra alimentinis, vartojant viremija sergančių avių, ožkų, karvių nepasterizuotą pieną ir jo produktus. Erkinium



encefalitu daugiausiai suserga miškingų vietovių gyventojai nuo balandžio iki lapkričio mėnesio, vyrai dažniau nei moterys. Pastaruoju metu daugėja keliautojų į endemines erkinio encefalito regionus susirgimo atvejų.

Vidutiniškai erkinio encefalito inkubacinis periodas trunka 8 dienas. Pirmosios viremijos arba pirmosios karščiavimo bangos metu pasireiškia karščiavimas, galvos, raumenų skausmas, bendras negalavimas. Besimptomis laikotarpis trunka apie 7 dienas. Antrosios karščiavimo bangos metu pasireiškia centrinės nervų sistemos pažeidimas. Skiriama meningitinė (būdinga ypač vaikams), meningoencefalitinė, meningoencefalomielitinė arba radikuloneuritinė forma.

Erkinio encefalito pasekmės priklauso nuo ligos formos, sunkumo ir viruso potipio. Tolumųjų Rytų ir Sibiro potipis yra neurotropiškesnis, lemia daug sunkesnes pasekmes. Tolumųjų Rytų potipiui būdingas mirštamumas yra 20 %, o Europos potipiui - 1-2 %. 40-50 % pacientų po EE išsivysto postencefalitinis sindromas. Gali pasireikšti astenija, galvos skausmas, koncentracijos sumažėjimas, atminties suprastėjimas, tremoras ir judesių sutrikimai, ataksija ir koordinacijos sutrikimai, depresija, galvinių nervų parėzė, nerimas, apatija, irzlumas, miego sutrikimai.

Pirmosios viremijos metu kraujyje aptinkama leukopenija, trombocitopenija ir rečiau aptinkama kepenų fermentų kiekio, laktato dehidrogenazės nuokrypiai. Erkinio encefalito diagnostiniai kriterijai yra epidemiologinė anamnezė, centrinės nervų sistemos pažeidimo simptomai; smegenų skystyje pleocitozė ( $> 5 \times 10^6$  ląstelių/litre); specifinių M ir G klasės imunoglobulinų prieš erkinio encefalito virusą aptikimas kraujo serume arba smegenų skystyje.

Specifinės (pilna vakcinacijos schema) ir nespecifinės (apsauginiai drabužiai ir atitinkama elgsena, aplinkos ir galvijų priežiūra) profilaktikos priemonės yra labai svarbios erkinio encefalito sukeltam sergamumui ir mirštamumui mažinti. Europoje pagamintos vakcinų standartinė schema susideda iš trijų dozių (pirma dozė 0 dieną, antra dozė po 1-3 mėnesių, trečia dozė po 5-12 mėnesių). Pirmą sustiprinančią dozę skiriama po 3 metų, kitos skiriamos kas 5 metai  $< 60$  metų amžiaus žmonėms arba kas 3 metai  $\geq 60$  metų amžiaus žmonėms.

## **PASIŪLYMAI**

Vaikams EE eiga dažniausiai yra gerybinė, o suaugusiems gali būti daug sunkesnė, sukelti ilgalaikes neuropsichologines, neurologines pasekmes ar net mirtį. Siekiant to išvengti, reikia informuoti visuomenę, o ypač endeminių zonų gyventojus ir keliautojus į jas, apie erkinį encefalitą, jo epidemiologiją, pradinius simptomus, sukeliamas pasekmes, specifinės ir nespecifinės profilaktikos priemones. Tai padidintų žmonių budrumą ir pagreitintų kreipimąsi medicininės pagalbos. Svarbu organų donorus iširti dėl EEV, nes imunosupresinius vaistus vartojantiems

asmenims gali pasireikšti daug sunkesnės EE pasekmės. Rekomenduojama, kad žmonės, priklausantys rizikos grupei užsikrėsti erkiniu encefalitu, būtų vakcinuojami pilna vakcinacijos schema ir nepraleistų sustiprinančių dozių. Kad erkinio encefalito vakcinacijos prieinamumas ir apimtys padidėtų, reikia įdiegti valstybės lėšomis finansuojamą vakcinacijos programą. O kad EE būtų laiku pastebėtas ir suteiktas tinkamas gydymas, rekomenduojamam šviesti gydytojus apie EE etiologiją, epidemiologiją, klinikinį pasireiškimą, eigą ir diagnostiką.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Daniel M, Danielová V, Fialová A, Malý M, Kříž B, Nuttall PA. Increased Relative Risk of Tick-Borne Encephalitis in Warmer Weather. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Mar 22;8:90.
2. PII: S1386-6532(01)00215-3 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1386653201002153?token=17D3D46EC898B727FF56B03DDB7BA7032749BE63F3547D1F5A500729D99B432DAA6A5961FC42235AC6F9C0AD3980354C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404161600>
3. Chrdle A, Chmelík V, Růžek D. Tick-borne encephalitis: What travelers should know when visiting an endemic country. *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Aug 15;12(10):2694–9.
4. Tick-borne encephalitis: Pathogenesis and clinical implications | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893910001018?token=9321C8F80C1F4F397AD2F27A0FB81B8E28FA3A08B2B2D8518558D5FC106E5D51237FA2E6B6E79C681EC1A0A865CC1D01&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404170441>
5. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*. 2009 Aug 1;90(8):1781–94.
6. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med* [Internet]. 2016 Apr 16 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://academic.oup.com/jtm/article/doi/10.1093/jtm/taw018/2748100/Epidemiology-of-tickborne-encephalitis-TBE-in>
7. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr*. 2012 Jun 1;162(11):230–8.
8. Tick-borne encephalitis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B9780444534880000250?token=3D423815F8567B4A1946174626AAEEC699D301DC3312C0BD4AD6F589BA75D606357EC48E89564A53EF012A53773CBDF8A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230405162823>
9. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893910001080?token=12C609E3AFBDAED9D194AB8E24352208566BA4CDB0A4A822D65CBBBA8E31119E7CBED3D40B58949F993FCBC0177ED7B8&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404153657>
10. Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A, et al. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):69–76.
11. Sumilo D, Asokliene L, Bormane A, Vasilenko V, Golovljova I, Randolph SE. Climate Change Cannot Explain the Upsurge of Tick-Borne Encephalitis in the Baltics. *PLoS ONE*. 2007 Jun 6;2(6):e500.
12. doi:10.1016/S0264-410X(02)00811-3 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X02008113?token=01CDF823284BC62731537C49A9EE6E309>

DBCCBE458822702020DE2DC0D75AE882AAAE9FB1A782CD9B7E7AA9BF26E12E6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404171447

13. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 5]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877959X10000956?token=55514C6F23E1907ACF7FA0888ABA306C50D3BB4D27C7D80D3553993F96570470EAE69B13772145FC87C0A6B2703B46C4&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230405162938>
14. Pranešimas EE\_LL (05-28).pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/Prane%C5%A1imas%20EE\\_LL%20\(05-28\).pdf](https://nvsc.lrv.lt/uploads/nvsc/documents/files/Prane%C5%A1imas%20EE_LL%20(05-28).pdf)
15. The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877959X17303928?token=02CBF59CECA037D19A17DB4CB716CA20958533A823BD93B589C3BB765E1409AC299019D65EAA2B015200299544A85907&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230404174617>
16. Ličková M, Fumačová Havlíková S, Sláviková M, Klempa B. Alimentary Infections by Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses*. 2021 Dec 30;14(1):56.
17. Mylonaki E, Seiberl M, Jones N, Bernhard H, Otto F, Pilz G, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus RNA Found in Frozen Goat's Milk in a Family Outbreak. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 1;23(19):11632.
18. Slovakia reports highest occurrence of alimentary tick-borne encephalitis in Europe\_ Analysis of tick-borne encephalitis outbreaks in Slovakia during 2007–2016 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 25]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893918302096?token=68643D96621DB38B4565453438A456E48881E66926491B9A25E561716DA216D492CFA9B46865A7BBEAE5093594B8F8DF&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230325162843>
19. Dorko E, Hockicko J, Rimárová K, Bušová A, Popad'ák P, Popad'áková J, et al. Milk outbreaks of tick-borne encephalitis in Slovakia, 2012–2016. *Cent Eur J Public Health*. 2018 Dec 31;26(Supplement):S47–50.
20. Buczek AM, Buczek W, Buczek A, Wysokińska-Miszczuk J. Food-Borne Transmission of Tick-Borne Encephalitis Virus—Spread, Consequences, and Prophylaxis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 5;19(3):1812.
21. Elbaz M, Gadoth A, Shepshelovich D, Shasha D, Rudoler N, Paran Y. Systematic Review and Meta-analysis of Foodborne Tick-Borne Encephalitis, Europe, 1980–2021. *Emerg Infect Dis*. 2022 Oct;28(10):1945–54.
22. TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TBE-annual-epidemiological-report-2018.pdf>
23. 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 Feb;26(2):185.
24. Tick-Borne Encephalitis in Swiss Children 2000–2004: Five-Year Follow-up Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. [cited 2023 Mar 28]. Available from: [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/06000/Tick\\_Borne\\_Encephalitis\\_in\\_Swiss\\_Children.14.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/06000/Tick_Borne_Encephalitis_in_Swiss_Children.14.aspx)
25. 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 Apr 1;28(2):74–7.
26. Palyga-Bysiecka I, Kręcisz B, Szczepańska B. Clinical course and neurological sequelae after tick-borne encephalitis in children – case report. *Ann Agric Environ Med*. 2022 Mar 21;29(1):162–7.
27. Rostasy K. Tick-borne encephalitis in children. *Wien Med Wochenschr*. 2012 Jun 1;162(11):244–7.
28. Krbková L, Štroblová H, Bednářová J. Clinical course and sequelae for tick-borne encephalitis among children in South Moravia (Czech Republic). *Eur J Pediatr*. 2015 Apr 1;174(4):449–58.

29. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, Ołdak E, Moniuszko-Malinowska A. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults—analysis of 669 patients. *J Neurovirol.* 2020;26(4):565–71.
30. Kaiser R. Tick-Borne Encephalitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008 Sep;22(3):561–75.
31. MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1090379815001828?token=F7AC8EA4C2595EC521C544F31120D5D1A1F6E4F81D238C16C6FBEBA5607D9F99251B67C803E513ED036C206EDB1F618A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230327172221>
32. Neurologic, Neuropsychologic, and Electroencephalographic Findings After European Tick-borne Encephalitis in Children [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/088307380502000606>
33. Alkadhi H, Kollias SS. MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology.* 2000 Oct 1;42(10):753–5.
34. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European Tick-Borne Encephalitis Infection in Fatal Human Cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6).
35. Zenz W, Pansi H, Zoehrer B, Mutz I, Holzmann H, Kraigher A, et al. Tick-Borne Encephalitis in Children in Styria and Slovenia Between 1980 and 2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Oct;24(10):892.
36. Tick-Borne Encephalitis Carries a High Risk of Incomplete Recovery in Children | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0022347613001121?token=98F1E115DBE9127572A19455E28CA3A3080121DF8B10E46DE262026A6A69D64AD004AA11346F29796A6BC9D47B031502&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230327170517>
37. Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1090379815001543?token=E73E2A8E5D67F084476AE490205B814C35F683C9ED63A6FE1B41F547506135797DE2045F5E3DBAAFB34BCEFF1BD32397&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230327174736>
38. Voulgari N, Blanc CM, Guido V, Rossi DC, Guex-Crosier Y, Hoogewoud F. Tick-borne encephalitis related uveitis: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2021 Aug 28;21:315.
39. Heckmann JG, Vachalová I, Großkopf J. Tick-borne encephalitis complicated by Guillain–Barré syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2019 Dec 1;119(4):649–51.
40. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Mar;88(3):266–71.
41. Tick-borne Encephalitis: Stroke-like Presentation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1052305719302654?token=B93D34623EA42CFDA5E223EF19AD65BFF4D29F17DAC6F4EDB84D41EC7262CBE3A29FFB1BAEE2509A54F4ECEBD3DC9DFB&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230329164941>
42. Kerlik J, Avdičová M, Musilová M, Bérešová J, Mezencev R. Breast Milk as Route of Tick-Borne Encephalitis Virus Transmission from Mother to Infant. *Emerg Infect Dis.* 2022 May;28(5):1060–1.
43. Desgraupes S, Hubert M, Gessain A, Ceccaldi PE, Vidy A. Mother-to-Child Transmission of Arboviruses during Breastfeeding: From Epidemiology to Cellular Mechanisms. *Viruses.* 2021 Jul 7;13(7):1312.
44. Stragapede L, Dinoto A, Cheli M, Manganotti P. Epilepsia partialis continua following a Western variant tick-borne encephalitis. *J Neurovirol.* 2018 Dec 1;24(6):773–5.
45. doi:10.1016/j.vaccine.2009.11.012 | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0264410X09017757?token=6EADE0AA9C6CCA7CEE2E3AB8FB9339>

40F39670FE70A4CC8083428F57C36872B8B9B7A1C88FCD571F25E6876950F2054E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230329172617

46. Neill L, Checkley AM, Benjamin LA, Herdman MT, Carter DP, Pullan ST, et al. Rhombencephalitis and Myeloradiculitis Caused by a European Subtype of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2019 Dec;25(12):2317–9.
47. Bender A, Schulte-Altedorne... G, Walther E, Pfister H. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):135–7.
48. Iff T, Meier R, Olah E, Schneider JFL, Tibussek D, Berger C. Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant. *Eur J Pediatr*. 2005 Dec 1;164(12):787–8.
49. Pogorzelski R, Drozdowski W, Rogowski M. Symptomatic palatal myoclonus with ear click after tick-borne meningoencephalitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck*. 2006 Aug 1;263(8):711–3.
50. Versace V, Gutmann B, Sebastianelli L, Martignago S, Saltuari L, Nardone R, et al. Tick-borne viral encephalomyeloradiculitis complicated by severe autonomic myenteric involvement resulting in irreversible adynamic ileus. *Clin Auton Res*. 2017 Jun 1;27(3):205–7.
51. Le Borgne P, Brunhuber C, Bilbault P. Febrile headache and leg weakness as the initial symptoms of tickborne encephalitis. *BMJ Case Rep*. 2017 Jun 28;2017:bcr2017220841.
52. Stich O, Reinhard M, Rauer S. MRI scans of cervical cord provide evidence of anterior horn lesion in a patient with tick-borne encephalomyeloradiculitis. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):e5–6.
53. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of Central European Tick-Borne Encephalitis Infection in Fatal Human Cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6).
54. Kaiser R. A prospective study of 656 patients.
55. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Strle F. Concomitant Tickborne Encephalitis and Human Granulocytic Ehrlichiosis. *Emerg Infect Dis*. 2005 Mar;11(3):485–8.
56. Lotrič-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, et al. Prospective Assessment of the Etiology of Acute Febrile Illness after a Tick Bite in Slovenia. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):503–10.
57. Duppenhaler A, Pfammatter JP, Aebi C. Myopericarditis associated with central European tick-borne encephalitis. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct 1;159(11):854–6.
58. Nagaratnam N, Siripala K, de Silva N. Arbovirus (dengue type) as a cause of acute myocarditis and pericarditis. *Br Heart J*. 1973 Feb;35(2):204–6.
59. *Borrelia burgdorferi* sl and tick-borne encephalitis virus coinfection in Eastern France | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Apr 2]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399077X1730625X?token=2C94F16D353AF71301C42A71B4E7F2D5389062A3B30D55EDCB8CBE4997214DB6C306786636A2DF93F15508C516474BD6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230402164714>
60. Montvydaite M, Seskute G, Minseviciute G, Svetikas L, Miltiniene D, Selickaja S, et al. The manifestation of myositis in tick-borne encephalitis as a prophet of severe disease course: a rare case report. *Clin Rheumatol*. 2022 Apr 1;41(4):1241–5.
61. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Kaubrys G, Andruškevičius S, Jatužis D, Matulytė E, et al. The epidemiology, clinical presentation, and predictors of severe Tick-borne encephalitis in Lithuania, a highly endemic country: A retrospective study of 1040 patients. *PLoS ONE*. 2020 Nov 19;15(11):e0241587.
62. Radzišauskienė D, Žagminas K, Ašoklienė L, Jasionis A, Mameniškienė R, Ambrozaitis A, et al. Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2018 Feb;25(2):268–74.

63. Mickienė A, Laiškonis A, Günther G, Vene S, Lundkvist Å, Lindquist L. Tickborne Encephalitis in an Area of High Endemicity in Lithuania: Disease Severity and Long-Term Prognosis. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 15;35(6):650–8.
64. Tick-borne encephalitis in Europe\_ a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0953620519300160?token=A2CF8E2EB80C88F9FC3232300CE93FBBF4F122DF38F2982C031C9E55204091FF7079EC43452E4D82B5BD358C1C4C0379&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230227140547>
65. Michelitsch A, Wernike K, Klaus C, Dobler G, Beer M. Exploring the Reservoir Hosts of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Viruses*. 2019 Jul 22;11(7):669.
66. YOSHII K. Epidemiology and pathological mechanisms of tick-borne encephalitis. *J Vet Med Sci*. 2019 Mar;81(3):343–7.
67. Bogovič P, Kastrin A, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, Županc TA, Korva M, et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Outcome of Illness Caused by Tick-Borne Encephalitis Virus without Central Nervous System Involvement. *Emerg Infect Dis*. 2022 Feb;28(2):291–301.
68. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia\_ Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0166354218304479?token=3CEBF0CC5FB54B5B9C4017B05D3D895E3011A181B3F979AE409D77876CB2E447F4A17F5A009E5C07555CE226806A3834&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230309144012>
69. Emerging Tickborne Viral Infections: What Wilderness Medicine Providers Need to Know | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 3]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1080603220301216?token=1717846B130C5E934183BC80EFB78BFA6816EAA907BBCBAD4BF3513E89FF20D4FA5DB6A5FDADA65EE93CB4F6BD72AE33&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230303130721>
70. Emergence of tick-borne encephalitis (TBE) in the Netherlands | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877959X18302814?token=02B93B4A5AC5BAF2587474C92FC4E1A2D73C15FE3DCB9D39CDC10F50FD26F57B96D208F855DF74EFA1E39C5AEFCCD11E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230305161638>
71. Ticks and tick-borne encephalitis in Europe\_ Challenges for travel medicine | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1477893918304113?token=C9499FA107543C48F2D9EEAF2CE4ECA47D16DBE4D31AB7DC597B86A0CEFA6B28953CBAE1696A402D93792712867B4BF6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230227165014>
72. Slunge D, Boman A. Learning to live with ticks? The role of exposure and risk perceptions in protective behaviour against tick-borne diseases. *PLoS ONE*. 2018 Jun 20;13(6):e0198286.
73. Vaccine uptake in 20 countries in Europe 2020: Focus on tick-borne encephalitis (TBE) | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877959X22001613?token=821F5C9E3D95A05C66B95977E6C8E07D29D690D90E058A7A6AD4D89E8C986517883403F987E97F5429844D1431F85CB7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230313183806>
74. Telford SR, Armstrong PM, Katavolos P, Foppa I, Garcia AS, Wilson ML, et al. A new tick-borne encephalitis-like virus infecting New England deer ticks, *Ixodes dammini*. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(2):165–70.
75. Demicheli V, Graves PM, Pratt M, Jefferson T. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1998 [cited 2023 Apr 6];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000977/full>
76. Can the booster interval for the tick-borne encephalitis (TBE) vaccine be prolonged? A systematic review | Elsevier Enhanced Reader

[Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877959X21001321?token=841C583B7AFCF81D55551348EB1A6C77EC434BDF8C4FDADC8B9585C7040669C268E6464132D8A394C9B8750FF6840604&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230406180453>

77. Schmidt AJ, Altpeter E, Graf S, Steffen R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Switzerland: does the prolongation of vaccine booster intervals result in an increased risk of breakthroughs? *J Travel Med.* 2022 Mar 21;29(2):taab158.
78. WER8624\_241-256.pdf [Internet]. [cited 2023 Apr 6]. Available from:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624\\_241-256.PDF](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF)