

Komunikat o powstaniu w Polsce Grupy Roboczej do spraw Odkleszczowego Zapalenia Mózgu

Dnia 4 lutego 2002 roku polscy członkowie Międzynarodowej Grupy Roboczej do Spraw Odkleszczowego Zapalenia Mózgu (ISW on TBE) w osobach: prof. Z Dziubek (AM Warszawa), dr hab. W. Gut (Zakład Wirusologii PZH, Warszawa), prof. W. Halota (AM Bydgoszcz), dr A. Lachowicz-Wawrzyniak (Szpital ZOZ Giżycko) i prof. D. Prokopowicz (AM Białystok) postanowili skoordynować działania dotyczące problemów rozpoznawania i zwalczania odkleszczowego zapalenia mózgu (kzm) powołując polską sekcję ISW on TBE.

Włodzimierz Gut¹, Danuta Prokopowicz²

PÓŁWIECZE ODKLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU W POLSCE

¹ Zakład Wirusologii PZH

Kierownik Zakładu Wirusologii: *B. Litwińska*

² Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM w Białymstoku

Kierownik Kliniki: *D. Prokopowicz*

W artykule przedstawiono informację o sytuacji kzm w Polsce i problemach związanych z tą chorobą.

Słowa kluczowe: kzm, epidemiologia, klinika, szczepienia

Key words: TBE, epidemiology, clinic, vaccination

HISTORIA I EPIDEMIOLOGIA KZM

Pierwsze przypadki kleszczowego zapalenia mózgu (kzm) zaobserwowano w 1937 roku w tajdze syberyjskiej. Charakteryzowały się ciężkimi uszkodzeniami mózgu i wysoką śmiertelnością dochodzącą do 25% chorych (1, 2, 3).

W latach 1948/1949 ukazały się doniesienia o izolacji wirusa na terenie ówczesnej Czechosłowacji. Od lat pięćdziesiątych notowano przypadki kzm w innych krajach Europy a badania wirusologiczne i serologiczne potwierdziły występowanie łagodniejszego niż daleko-wschodni podtypu środkowo-europejskiego wirusa kzm (śmiertelność do 2% przypadków) w ogniskach na terenie Finlandii, Szwecji, Danii, Niemiec, Polski, Czechosłowacji, Węgier, Austrii, Szwajcarii, Jugosławii.

Pierwsze dane świadczące o obecności wirusa kzm w Polsce pojawiły się przed pół wiekiem, gdy u kilku osób z okolic Białowieży Demiaszkiewicz (4) opisał kliniczne objawy zachorowań wywołanych tym wirusem. Autor ten podaje, że już przed II wojną

światową zdarzało się wiele podobnych zachorowań rozpoznawanych jako grypa z powikłaniami lub dur brzuszny mimo objawów charakterystycznych dla kzm.

W 1952 roku Szajna i współpracownicy opisali 28 przypadków kzm z terenów województwa opolskiego. Podobne przypadki autorzy obserwowali w okresach letnich wśród pacjentów szpitala w Nysie Kłodzkiej już od 1948 roku. W 1954 roku Góralski zaobserwował 35 przypadków podejrzanych o zakażenie wirusem kzm w województwie olsztyńskim. W późniejszych latach chorobę rozpoznawano u mieszkańców innych rejonów w województwach: gdańskim, łódzkim, krakowskim, szczecińskim.

W latach 1953-1957 ekspedycje naukowe zorganizowane przez PZH pod kierownictwem prof. F. Przesmyckiego w województwach opolskim i białostockim izolowały wirusa kzm od chorych ludzi jak też od zwierząt (drobne ssaki) i wektorów- kleszczy.

W połowie lat 60-tych i na początku lat 70-tych przeprowadzono badania serologiczne około 17 tysięcy dawców krwi oraz około 20 tysięcy pracowników służby leśnej. Z badań tych wynikało, że na różnych terenach Polski odsetek osób posiadających przeciwciała dla wirusa kzm wynosił od 0,5% do 6,5% populacji, a wśród pracowników leśnych od 7% do 27%. Wskazywało to również na występowanie w populacji licznych zakażeń bezobjawowych i poronnych, obok obserwowanych typowych przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. Te obserwacje, a także wielokrotne podejmowane próby izolacji wirusa od ludzi, zwierząt i wektorów, zwłaszcza w latach 70-tych i 80-tych ujawniły szczególnie eksponowane tereny zasiedlania wirusa kleszczowego zapalenia mózgu w północno-wschodnich obszarach kraju obejmujących województwa: białostockie, olsztyńskie i suwalskie, a także w południowo-zachodniej części kraju w województwie opolskim. Znalazło to kliniczne potwierdzenie w liczbie przypadków zachorowań zgłoszonych z tych obszarów. Badania te umożliwiły opracowanie wszechstronnej mapy występowania wirusa kleszczowego zapalenia mózgu w Polsce.

Chorzy na kzm podlegają hospitalizacji i zgłoszeniu. Do 1969 roku zachorowania na kzm rejestrowano razem z innymi neuroinfekcjami. Po wprowadzeniu w kraju VIII Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób od 1970 roku kzm zostało wydzielone w sprawozdawczości z ogółu neuroinfekcji i jest rejestrowane oddzielnie jako kleszczowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. W okresie 23 lat, od 1970 do 1992 roku, zarejestrowano 576 przypadków kzm. Liczba zachorowań w poszczególnych latach wynosiła od 4 (1991 r.) do 60 (1970), a zapadalność wahała się od 0,01 do 0,2/100 000 mieszkańców.

W latach siedemdziesiątych średnia roczna liczba zachorowań (38-60 przypadków) jak i średnia zapadalność (0,1/100 000) były wyższe niż w następnym dziesięcioleciu, kiedy roczne liczby zachorowań wynosiły 14-19 a zapadalność 0,04-0,05/100 000. Ten wynikający w znacznej części z zaniechania badań diagnostycznych dalszy spadek zachorowań obserwowano w latach: 1990, 1991, 1992.

W 1993 roku wystąpił trzydziestokrotny wzrost liczby zachorowań na kzm w porównaniu z 1992 rokiem, w którym zgłoszono 8 przypadków. Zarejestrowano 249 zachorowań, zapadalność wynosiła 0,65/100 000 i były to wartości najwyższe od początku rejestracji tj. 1970 roku. W następnych latach liczba zgłoszonych zachorowań ustabilizowała się na wysokim poziomie i wynosiła od 101 w 1999 roku do 267 w 1996 roku. Terytorialne rozmieszczenie zachorowań na przestrzeni lat wskazuje na utrzymywanie

się największej liczby ognisk kzm w rejonach północno-wschodniej Polski (5). Zachorowania dominowały w sezonie wiosenno-letnim.

Wiek chorych wahał się od 3 do 80 lat. Objawowe zakażenia stwierdzano najczęściej u osób powyżej 20 roku życia. Wśród chorych przeważali mężczyźni. Zachorowania osób związanych z pracą na terenach występowania kleszczy stanowiły około 20% ogółu przypadków. Obok klasycznej drogi zakażenia człowieka przez zakażonego kleszcza w 1975 i 1995 roku udokumentowano zakażenia człowieka drogą jelitową poprzez picie surowego mleka od zakażonych zwierząt(6,7,8). W 1975 roku źródłem zakażenia było mleko krowie a w 1995 roku kozie.

Jak wynika z danych GUS w latach 1970-1990 z zachorowaniami wywołanymi wirusem kzm łączyła się wysoka śmiertelność (10-37%), która ze względu na typ występującego w Polsce wirusa może świadczyć o niedorejestrowaniu liczby zachorowań. Od 1994 do 1998 roku wystąpiło 15 zgonów łączonych z kzm, które miały miejsce głównie na terenach endemicznych. Śmiertelność w tym okresie wynosiła 0,5-2,8% i odpowiadała obserwowanej w innych krajach, w których występuje śródwoeuropejska odmiana wirusa.

OBRAZ KLINICZNY WIRUSOWEGO ODKLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

Kzm jest chorobą zaskakującą bogactwem objawów klinicznych, często dwufazowym przebiegiem, nieprzewidywalnością następstw jakie pozostawia.

Wielu chorych nie rejestruje kontaktu z kleszczem, więc często nie udaje się określić okresu wylegania choroby, który trwa zazwyczaj 2 do 28 dni.

Wstępne objawy choroby imitują przeziębienie. Są to: ogólna niedyspozycja, gorączka ok. 38°C, bóle głowy, stawów, mięśni, objawy niezytu górnych dróg oddechowych, niekiedy nudności, wymioty. Ta pierwsza faza kzm trwa zwykle 1-9 dni po czym, o ile jest to poronna postać choroby, chory powraca do zdrowia. Przebieg pełnoobjawowy cechuje wystąpienie drugiej fazy kzm. Ponieważ obie fazy przedziela okres zacisza (remisji), trwający 1-9 dni, chory a czasem i lekarz bywają zaskoczeni nagłym „pogorszeniem”.

Drugą fazę choroby, trwającą kilka tygodni a nawet miesięcy, rozpoczyna nagły skok gorączki (ok. 40°C), zmiana nastroju (depresja), nękające bóle i zawroty głowy, wymioty, światłowstręt, oczopląs, niekiedy widzenie podwójne, niedosłuch, spadek ciśnienia krwi, drżenie zamiarowe, niedowład wiotkie. Pojawiają się zaburzenia świadomości, aż do jej utraty. Chory zostaje unieruchomiony, może wystąpić sztywność karku. Charakter objawów zależy od tego, czy choroba przebiega pod postacią mózgową, oponową czy rdzeniową.

Rozpoznanie kzm jest możliwe, o ile wykonane będą testy serologiczne z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego. Gorzej z postępem w leczeniu, gdyż dotąd brakuje leczenia przyczynowego przeciw wirusom kzm. Skuteczność leczenia objawowego zależy w dużym stopniu od kondycji zdrowotnej chorego.

Mimo to wyzdrowienie dotyczy 99% chorych, chociaż nie jest ono całkowite. Następstwa nie wyleczenia są porażką medycyny i mogą stawiać chorego w trudnej sytuacji życiowej. Najtrudniej znieść trwałe niedowład i objawy neurologiczne, uszkodzenia poszczególnych nerwów dotykające ok. 25% chorych. Uszkodzenia słuchu są pozostałością kzm u 13 % chorych. Tyle samo chorych objawia zaburzenia psychiczne, nawet

zespoły psychoorganiczne. W lżejszej formie pojawiają się objawy nerwicowe, depresje, meteoropatie, nadmierna drażliwość oraz agresja wobec otoczenia. Często pozostaje ograniczona wydolność fizyczna, parkinsonoidalne drżenia rąk, upośledzenie ruchów precyzyjnych rąk. Chorzy często twierdzą, że nawet bez utrwalonych objawów są „inni niż przed chorobą”, co określić można jako charakteropatię.

Nie sposób przewidzieć ciężkości przebiegu kzm. Choroba może być tak łagodna, że zlekceważona przez pacjenta i nierozpoznana przez lekarza, minie pozostawiając wrażenie grypopodobnej niedyspozycji. Ciężkie postaci choroby zdarzają się na szczęście rzadziej w formie pełnoobjawowej, trwającej wiele tygodni, z powikłaniami i następstwami.

Kzm to choroba aktualna, przywiązana do wielu terenów endemicznych w Polsce, bogata w objawy i groźna ze względu na możliwe następstwa.

Z punktu widzenia klinicznego szczególnie istotny jest brak leczenia przyczynowego, antywirusowego w terapii tych chorych. Własne doświadczenie pozwala na korzystną ocenę stosowania zabiegów plazmaferezy w postaciach kzm o przebiegu najcięższym. Te zaś zdarzają się głównie w dwu dominujących regionach endemicznych, którymi w Polsce są Podlasie, Warmia i Mazury (75% chorych na kzm wśród zachorowań w Polsce w roku 2000).

WIRUS KZM, DIAGNOSTYKA I PROFILAKTYKA

Wirus kzm występuje w dwóch podtypach: środkowoeuropejskim (zwanym też podtypem zachodnim - występującym w Polsce) i dalekowschodnim. Wirusy obu podtypów wykazują silne podobieństwo antygenowe a istotna różnica między nimi dotyczy ich biologicznego wektora - kleszcza. Dla podtypu europejskiego jest nim *Ixodes ricinus*, dla dalekowschodniego *Ixodes persulcatus*. Ścisły związek wirusa kzm z jego wektorem jest przyczyną sezonowości zachorowań związanej z dwoma okresami aktywności kleszczy - dominującym wiosenno-letnim i słabszym jesiennym. Przedstawiona wcześniej charakterystyka epidemiologii kzm, jak również prowadzone w okresie prawie 50 lat badania potwierdzają, że stwierdzany w Polsce wirus kzm należy do odmiany centralno-europejskiej (1, 2).

Obserwowany w latach dziewięćdziesiątych wzrost zachorowań na kzm w wielu krajach europejskich może być wiązany z pojawieniem się sprzyjających rozwojowi kleszczy i drobnych ssaków warunków klimatycznych. Wpłynęło to na aktywizację ognisk endemicznych i zwiększenie liczby zachorowań u ludzi.

W zapobieganiu i zwalczaniu kzm występują dwie tendencje. Pierwsza z nich to zmniejszenie prawdopodobieństwa zakażenia, druga dotyczy immunoprofilaktyki czynnej (szczepienia) i biernej (immunoglobulina). Zmniejszenie prawdopodobieństwa zakażenia jest możliwe przez: unikanie ekspozycji na kleszcze, stosowanie odpowiedniej odzieży, wczesne stwierdzenie i usunięcie kleszczy z powierzchni skóry, stosowanie środków odstraszających kleszcze (repelenty). W przypadku zakażeń przenoszonych drogą pokarmową (mleko) skuteczną metodą jest gotowanie lub pasteryzacja mleka. Zalecenia te powinny być szczególnie przestrzegane na obszarach endemicznego występowania wirusa.

Obszary występowania ognisk zakażeń łączą się bezpośrednio z problemem diagnostyki. Poprawa czułości metod diagnostycznych oraz większa liczba wykonanych badań

w danym roku mają istotne znaczenie dla ustalenia zarówno stopnia zagrożenia chorobą jak i obszarów, na których zagrożenie to występuje.

W pierwszym okresie po stwierdzeniu występowania w Polsce wirusa kzm podstawową techniką diagnostyki wirusologicznej była izolacja wirusa z płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) lub krwi chorego na wrażliwych zwierzętach (oseski myszy), a następnie identyfikacja wirusa metodami serologicznymi (odczynem neutralizacji - ON i wiązania dopełniacza - OWD). Podstawą serologicznego potwierdzenia zakażenia było stwierdzenie znaczącej dynamiki przeciwciał (przyrost miana) oznaczanych w ON lub OWD w dwóch próbkach surowicy chorego, pobranych w ostrej i rekonwalescencyjnej fazie choroby. Znaczący postęp miał miejsce na początku lat sześćdziesiątych po stwierdzeniu własności hemaglutynacyjnych wirusa kzm. Odczyn zahamowania hemaglutynacji (OZHA) stał się w tym okresie główną metodą swoistej serologicznej diagnostyki zachorowań i oceny wrażliwości osobniczej na zakażenie ponieważ obecność wykrywanych nim przeciwciał jest ściśle powiązana z ochroną przed zakażeniem. W latach osiemdziesiątych OZHA został zastąpiony metodami immunoenzymatycznymi (ELISA) pozwalającymi na badanie odpowiedzi immunologicznej w klasach IgG i IgM przeciwciał oraz dzięki wysokiej czułości metody, wykrywanie produkcji swoistych przeciwciał w ośrodkowym układzie nerwowym (oun), co stanowi potwierdzenie udziału czynnika etiologicznego w neuroinfekcji. W związku z zaobserwowaniem nieswoistych wyników reakcji niektórych surowic z antygenem wirusowym w metodzie ELISA (na przełomie lat 80/90) opracowano test potwierdzenia swoistości wyniku oparty o technikę Western Biot.

Ze względu na dwufazowy charakter rozwoju neuroinfekcji i stosunkowo długi czas pomiędzy pierwotnym zakażeniem a rozwinięciem objawów neurologicznych, badania odpowiedzi immunologicznej w surowicy i pmr stały się optymalną metodą diagnostyki neuroinfekcji wirusem kzm (7, 8).

Zbieżność strukturalna szczepów kzm (1, 2, 9) stwarza podstawy znacznej skuteczności ochronnej szczepionek w stosunku do szczepów izolowanych nawet na odległych terenach (10). Aktualnie immunoprofilaktyka czynna oparta jest o stosowanie szczepionek inaktywowanych o wysokiej aktywności uodporniającej, jednak wymagających szeregu rewakynacji. W Polsce obecnie zarejestrowane są szczepionki dwóch producentów Baxter (FSME-Immun) i Chiron (Encepur) o praktycznie identycznych właściwościach. Są to szczepionki o wysokim marginesie bezpieczeństwa i możliwości stosowania również w stanach upośledzenia odporności (11). Aktualna formuła uodpornienia sprowadza się do uodpornienia podstawowego (3 dawki), a następnie (w odstępach 3-5 lat) podawania dawek przypominających. Takie uodpornienie pozwala na wysoki stopień serokonwersji i wysoką skuteczność ochronną (powyżej 95%).

Przed powstałą grupą roboczą stoją następujące problemy:

1. Problem niedodiagnozowania

Z analizy danych epidemiologicznych wynika, że w Polsce dowody zakażenia posiada ok. 1,6% populacji co oznacza około 600 tys. zakażonych osób, to znaczy co najmniej kilka tysięcy zakażeń rocznie. Nawet jeśli tylko 30% ma charakter objawowy, to liczba rejestrowanych neuroinfekcji kzm powinna sięgać powyżej 500 rocznie. Tak więc w Polsce nawet w najlepszych latach rejestrowane jest poniżej 50% neuroinfekcji kzm.

2. Główne obszary endemicznego występowania kzm to atrakcyjne tereny turystyczne odwiedzane również przez obcokrajowców. Zapadalność obliczana dla mieszkańców tych terenów odpowiada prawdopodobnie zapadalności wśród turystów - brak takich informacji.

3. Konsekwencją zachorowań są ich koszty ekonomiczne. Przyjmując ok. 200 zachorowań rocznie i koszt hospitalizacji chorego-1450zł (przykładowa kwota wg stawek Podlaskiej Kasy Chorych w 2001r) daje 290 000zł odpowiadającą 7250 dawkom szczepionki pozwalającym na uodpornienie i utrzymanie odporności u ponad 2400 osób. W analizie nie uwzględniono kosztów wynikających z ewentualnych odszkodowań czy niezdolności do pracy.

4. Szczepienia w Polsce mają charakter zalecany (na koszt biorcy). Znaczna liczba osób chorujących to bezrobotni dorabiający w sezonie zbieraniem runa leśnego. Nie stać ich na szczepienie. Należy dążyć do szczepienia tych osób przynajmniej na terenach endemicznych, ponieważ koszty zachorowań w tej grupie obciążają całe społeczeństwo.

5. Określone grupy zawodowe: pracownicy leśni, wojsko na poligonach, turyści (przede wszystkim piesi), koloniści (dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia stanowią $\frac{1}{4}$ chorujących) to na terenach endemicznych grupy najwyższego ryzyka. Odpowiedzialni za te grupy powinni rozważyć możliwości uodpornienia w świetle ewentualnych kosztów zakażenia-odszkodowania, renty itp.

6. Stosowanie repelentów wydaje się pozornie atrakcyjne ekonomicznie. Jednak koszty uodpornienia (trzy dawki szczepionki po ok. 40 zł + dawka co trzy lata rozpisuje się na koszt 5-letniego uodpornienia jako 24 zł/rok) są w rzeczywistości niższe, a ponadto chronią przed pokarmową drogą zakażenia.

7. Istnieje konieczność szerzenia wiedzy na temat kzm wśród społeczeństwa celem poprawienia motywacji i zasięgu działań profilaktycznych.

W Gut, D Prokopowicz

HALF CENTURY OF TBE IN POLAND

SUMMARY

The article presented short information about history of TBE in Poland. Data connected to epidemiology, clinic and prevention of TBE are presented.

PIŚMIENNICTWO

1. Kańtoch M. Studies on etiopathogenesis and immunity in viral infections. *Zbl Bakt* 1994; 281:365-79.
2. Kańtoch M and Gut W. Virological and epidemiological situation of TBE in Poland. Berlin Int Potsdam Symp 4th on tick - borne diseases. Eds Suss J, Kahl O Feb. 21-22, 1997.
3. Kańtoch M. Kleszczowe zapalenie mózgu - etiopatogeneza i znaczenie dla zdrowia publicznego w Polsce. *Post Hig Med Dośw* 1998;52:3-18.
4. Demiaszkiewicz W. Wiosenno-letnie kleszczowe zapalenie mózgu w Puszczy Białowieskiej. *Pol Tyg Lek* 1952;7:799-801.
5. Prokopowicz D, Bobrowska E, Bobrowski M, Grzeszczuk A. Prevalence of antibodies among rewident -f North-Eastern Poland, *Scand J Infect Dis* 1995;27:15-6.

6. Jeżyna C, Węglińska T, Nawrocka E, Fałęcka W, Wieliczko-Gębska L, Rodkiewicz T, Piesiak Z, Ciesielski T. Epidemia mleczna kleszczowego zapalenia mózgu w województwie olsztyńskim. *Przeł Epidemiol* 1976;30:479-89.
7. Gut W, Kańtoch M. Diagnostyczne badania wirusologiczne - aktualne możliwości i problemy. *Post Nauk Med* 1996;9:174-9.
8. Kowalewska A, Siwińska A, Gut W. Charakterystyka odpowiedzi immunologicznej dla wirusa kleszczowego zapalenia mózgu w nowych ogniskach zachorowań w 1993 i 1995 roku. *Medycyna Ogólna* 1997;3:283-9.
9. Lachmajer J, Kawecki Z. Szczepy wirusów neurotropowych izolowane z kleszczy *Ixodes ricinus* na wybrzeżu. *Bull State Inst Marine and Trop Med* 1953;5:49-53.
10. Henderson M, Heberle U, Theobald K. Vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). *Vaccine* 1995;6:759-62.
11. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Prokopowicz D. Adverse reactions to Tick-borne encephalitis vaccine FSME-Immun. *Infection* 1998;26:385-8.

Adres autora:

Włodzimierz Gut

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

e-mail: wgut@pzh.gov.pl