

EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTYKA I PROFILAKTYKA KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU W POLSCE I WYBRANYCH KRAJACH EUROPEJSKICH – STANOWISKO POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW

EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, AND PREVENTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS
IN POLAND AND SELECTED EUROPEAN COUNTRIES –
A POSITION STATEMENT OF THE POLISH GROUP OF EXPERTS

Ernest Kuchar^{1,2}, Joanna Zajkowska³, Robert Flisiak^{4,5}, Agnieszka Mastalerz-Migas⁶, Magdalena Rosińska⁷,
Leszek Szenborn^{2,8}, Paweł Wdówik⁹, Jolanta Walusiak-Skorupa¹⁰

¹ Warszawski Uniwersytet Medyczny / Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym / Department of Pediatrics with Clinical Assessment Unit

² Polskie Towarzystwo Wakcynologii / Polish Society of Vaccinology, Warsaw, Poland

³ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku / Medical University of Białystok, Białystok, Poland
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji / Department of Infectious Diseases and Neuroinfections

⁴ Uniwersytet Medyczny w Białymstoku / Medical University of Białystok, Białystok, Poland
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii / Department of Infectious Diseases and Hepatology

⁵ Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych / Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists,
Białystok, Poland

⁶ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu / Wrocław Medical University, Wrocław, Poland
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej / Department of Family Medicine

⁷ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny / National Institute of Public Health –
National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland

⁸ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu / Wrocław Medical University, Wrocław, Poland
Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych / Department of Paediatrics and Infectious Diseases

⁹ Mazowiecki Wojewódzki Ośrodek Medycyny Pracy, Oddział w Radomiu / Mazovian Regional Center for Occupational Medicine,
Branch Office in Radom, Radom, Poland

¹⁰ Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland

STRESZCZENIE

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) należy do najczęściej rozpoznawanych neuroinfekcji wirusowych w Polsce. Oznaczenie swoistych przeciwciał w klasach IgM i IgG w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym metodą ELISA umożliwia rozpoznanie KZM w fazie neurologicznej i jest metodą diagnostyczną z wyboru. Nie jest dostępne leczenie przeciwwirusowe swoiste dla wirusa KZM. Do opanowania nadciśnienia śródczaszkowego, napadów padaczkowych i innych objawów neurologicznych występujących w przebiegu KZM zaleca się postępowanie standardowe. Kortykosteroidów nie należy podawać rutynowo. Dorośli z ubytkami neurologicznymi w następstwie KZM powinni być usprawniani ruchowo oraz podlegać okresowym kontrolom stanu neurologicznego. Wszystkim pacjentom należy zalecać kontrolę stanu psychicznego i niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza w razie zauważenia niepokojących objawów. Dzieci po przebyciu KZM należy objąć opieką psychologiczną oraz otolaryngologiczną. Zachorowania na KZM występują w całej Polsce i cały jej obszar musi być traktowany jako zagrożony wystąpieniem tej choroby. Stopień endemiczności może się różnić w poszczególnych częściach kraju. Szczepienia przeciw KZM zawierające europejski typ wirusa są najskuteczniejszą metodą ochrony przed zachorowaniem. Osoby zamieszkujące tereny o wysokiej endemiczności zgodnie z definicją WHO (≥ 5 przypadków/100 000 osób/rok) należy objąć szczepieniem populacyjnym. Mieszkańcom terenów o umiarkowanej endemiczności (1–5 przypadków/100 000 osób/rok) rekomenduje się szczepienie przeciw KZM, zwłaszcza obciążonym zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM, a także dzieciom oraz osobom w wieku podeszłym. Szczepienie można zaoferować zamieszkującym tereny o niskiej endemiczności (< 1 przypadek/100 000 osób/rok), ale obarczonym wysokim ryzykiem zachorowania na KZM, za których uznaje się: a) osoby uprawiające aktywność rekreacyjną na otwartym terenie, b) wszystkich pracujących zawodowo na świeżym powietrzu, zwłaszcza na terenach zielonych, c) osoby podróżujące w kraju i poza nim w regionach uznanych za endemiczne, jeśli podejmowane w trakcie pobytu aktywności niosą ze sobą ryzyko pokłucia przez kleszcze. Szczepienie poekspozycyjne nie jest zalecane. Med. Pr. 2021;72(2):193–210

Słowa kluczowe: niepełnosprawność, profilaktyka, powikłania neurologiczne, *Ixodes ricinus*, choroby przenoszone przez kleszcze, arbowirus

ABSTRACT

Tick-borne encephalitis (TBE) is one of the most common viral neuroinfections in Poland. Detection of specific IgM and IgG anti-TBE antibodies in the serum or cerebrospinal fluid with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is a method of choice in TBE diagnostics. No effective antiviral treatment is available for TBE. Increased intracranial pressure, epileptic seizures, and other neurological symptoms in the course of TBE are managed with standard procedures. A routine use of corticosteroids is not recommended. Adults with TBE-related neurological sequelae should undergo physical mobilization and periodic neurological assessments. All patients ought to control their psychological condition and visit a physician in case of worrisome symptoms. Additionally, children need to undergo regular psychological and otolaryngologic consultations. Notably, TBE cases are reported across Poland; therefore, the entire country must be considered as a TBE risk region. The degree of endemicity can be variable in particular parts of the country. Immunization against TBE containing a European subtype of the virus is the most effective prophylactic method. In areas where the disease is highly endemic (according to the WHO definition of ≥ 5 cases/100 000 population/year), immunization needs to be offered to all ages. Vaccination is recommended in the communities living in areas of moderate TBE endemicity (1–5 cases/100 000/year), in particular for individuals at high risk of a TBE infection as well as children and the elderly. Vaccination should also be offered to subjects living in areas where TBE occurrence is rare (< 1 case/100 000/year) but who are at high risk of infection. A TBE vaccine is recommended to the following populations at high risk of TBE: a) individuals undertaking outdoor leisure activities, b) all professionals working outdoors, particularly in green areas, and c) individuals traveling to endemic areas, if activities during their visit may pose a risk of a tick bite. Post-exposure immunization is not recommended. Med Pr. 2021;72(2):193–210

Key words: disability, prophylaxis, neurological complications, *Ixodes ricinus*, tick-borne pathogens, arbovirus

Autor do korespondencji / Corresponding author: Ernest Kuchar, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, ul. Żwirki i Wigury 63a, 02-091 Warszawa, e-mail: ernest.kuchar@wum.edu.pl
Nadesłano: 18 września 2020, zatwierdzono: 13 stycznia 2021

WERSJA SKRÓCONA STANOWISKA**DIAGNOSTYKA**

- Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) należy do najczęściej rozpoznawanych neuroinfekcji wirusowych w Polsce. U każdego chorego z objawami neuroinfekcji i prawdopodobną etiologią wirusową zakażenia należy uwzględnić KZM w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza jeśli dane z wywiadu świadczą o narażeniu na kleszcze.
- Oznaczenie ilościowe swoistych przeciwciał w klasach IgM i IgG testem immunoenzymatycznym (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA) lub chemiluminescencyjnym (*chemiluminescent immunoassay* – CLIA) w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym umożliwia rozpoznanie KZM w fazie neurologicznej i jest metodą diagnostyczną z wyboru.
- Wykrycie w materiale klinicznym (krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym) kwasu nukleinowego wirusa KZM metodą PCR (*polymerase chain reaction*) jest możliwe tylko w początkowej fazie choroby. Metoda ta nie znajduje zastosowania w późnej, neurologicznej fazie choroby ze względu na zbyt małą czułość i swoistość.
- Diagnostyka obrazowa ośrodkowego układu nerwowego nie pozwala na rozpoznanie KZM, może być jednak przydatna w diagnostyce różnicowej.
- Potwierdzenie zakażenia wirusem KZM u osoby z infekcją innymi flawiwirusami (m.in. wirusem dengi, wirusem Zachodniego Nilu, japońskiego zapalenia mózgu) w wywiadzie jest możliwe po wykonaniu testu neutralizacji.
- U dawców narządów, którzy pochodzą ze znanych terenów endemicznych, wskazane jest wykonanie przesiewowego badania w kierunku KZM.
- Rozpoznanie KZM u osoby z objawami zapalenia ośrodkowego układu nerwowego jest możliwe na podstawie (przypadek potwierdzony):
 - a) wykrycia swoistych przeciwciał w klasach IgG i IgM w surowicy krwi,

- b) wykrycia swoistych przeciwciał IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym,
 - c) znamiennego wzrostu stężenia swoistych przeciwciał przeciw KZM w badaniu 2 próbek surowicy.
- Stwierdzenie wyłącznie IgM przeciw wirusowi KZM w surowicy osoby z klinicznymi objawami infekcji ośrodkowego układu nerwowego przemawia za prawdopodobieństwem rozpoznania KZM (przypadek prawdopodobny).

LECZENIE

- Nie jest dostępne leczenie przeciwwirusowe swoiste dla wirusa KZM.
- W opanowaniu nadciśnienia śródczaszkowego, napadów padaczkowych i innych objawów neurologicznych w przebiegu KZM zaleca się postępowanie standardowe polegające na podawaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwdrgawkowych i w razie potrzeby przeciwobrzękowych o działaniu osmotycznym, lub – jeżeli to konieczne – deksametazonu.
- Kortykosteroidy, w tym deksametazon, nie powinny być zlecane rutynowo.
- Brakuje dowodów naukowych uzasadniających rutynowe stosowanie immunoglobulin w leczeniu fazy neurologicznej KZM. Wyniki oceniające skuteczność takiej interwencji są sprzeczne. Ze względu na możliwość pogorszenia przebiegu choroby (przez zjawisko *antibody enhancement*) nie jest wskazane stosowanie immunoglobulin w rutynowym leczeniu chorych na KZM.

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM PO PRZEBYTYM KZM

- Dorosłych z ubytkami neurologicznymi w następstwie KZM powinno się usprawniać ruchowo oraz poddawać okresowym kontrolom neurologicznym. Wszystkim pacjentom należy zalecać obserwację stanu psychicznego i niezwłoczne zgłoszenie się do lekarza w przypadku zauważenia niepokojących objawów, m.in. przewlekłego bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń pamięci lub myśli depresyjnych.
- Dzieci po przebytych KZM powinny być objęte opieką psychologiczną oraz otolaryngologiczną w celu kontroli rozwoju psychicznego oraz wczesnego wykrycia możliwych ubytków słuchu.

PROFILAKTYKA I EPIDEMIOLOGIA

- Szczepionki przeciw KZM zawierające europejski typ wirusa są najskuteczniejszą metodą ochrony przeciw KZM.
- Zachorowania na KZM występują w całej Polsce, dlatego cały jej obszar powinien być traktowany jako zagrożony wystąpieniem KZM. Stopień endemiczności (niski, średni lub wysoki) może się różnić w poszczególnych regionach kraju.
- Za obciążonych ryzykiem zachorowania na KZM, którym zaleca się szczepienie, uznaje się:
 - a) osoby uprawiające aktywność rekreacyjną na otwartej przestrzeni,
 - b) wszystkich pracujących zawodowo na świeżym powietrzu, zwłaszcza na terenach zielonych (łącznie z obszarami zieleni miejskiej),
 - c) osoby podróżujące w kraju i poza nim w regionach uznanych za endemiczne, jeśli aktywności podejmowane w trakcie pobytu niosą ze sobą ryzyko pokłucia przez kleszcze.
- Osoby zamieszkujące tereny o wysokiej endemiczności dla KZM zgodnie z definicją WHO (≥ 5 przypadków/100 000 osób/rok) należy objąć szczepieniami populacyjnymi. Ze względu na ciężki przebieg choroby u osób w podeszłym wieku oraz jej istotny wpływ na rozwój neurologiczny u dzieci, obie te grupy powinny w pierwszej kolejności zostać objęte profilaktyką szczepienną.
- Mieszkańcom terenów o niskiej i umiarkowanej endemiczności zgodnie z definicją WHO (1–5 przypadków/100 000 osób/rok) rekomenduje się szczepienia przeciw KZM, zwłaszcza obciążonym zwiększonym ryzykiem zachorowania KZM, a także dzieciom oraz osobom w wieku podeszłym. Osobom obciążonym

zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM zamieszkującym obszary, na których KZM występuje rzadko (<1 przypadek/100 000 osób/rok), należy zalecać szczepienie przeciw KZM.

- Ze względu na wysokie skumulowane ryzyko zachorowania na KZM i inne choroby odkleszczowe osobom wykonującym swój zawód na obszarach zielonych, również w miastach, należy zapewnić zarówno nieswoiste (odzież ochronną, repelenty), jak i swoiste (szczepienia) środki profilaktyki KZM i innych chorób odkleszczowych.
- Jeżeli pacjent chce zaszczepić się w celu zabezpieczenia przed zachorowaniem na KZM, cykl szczepień można rozpocząć w każdym momencie roku. Dogodną porą na rozpoczęcie szczepienia jest okres poza aktywnością kleszczy (późna jesień, zima, wczesna wiosna). Ponieważ odporność jest zwykle uzyskiwana po drugiej dawce (czas zależy od wybranego produktu), pierwsze 2 dawki należy podać w wymienionych porach roku. Konieczność szybkiego uzyskania odporności uzasadnia zastosowanie przyspieszonego schematu szczepień, którego immunogenność jest porównywalna z uzyskiwaną po szczepieniu standardowym. Dawkowanie zależy od wybranego produktu leczniczego.
- Po ukończeniu pełnego podstawowego schematu szczepień dawki przypominające powinny być podawane co 5 lat osobom w wieku do 60 lat (FSME-Immun®) lub do 50 lat (Encepur®), a następnie co 3 lata.
- Nie jest zalecane szczepienie przeciw KZM jako profilaktyka poekspozycyjna.

WSTĘP

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) jest chorobą zakaźną ośrodkowego układu nerwowego (OUN), która może prowadzić do poważnych, trwałych powikłań neurologicznych, a nawet zgonu. W ciągu ostatnich dziesięcioleci KZM stało się istotnym problemem zdrowotnym w Polsce, Europie oraz Azji Zachodniej i obecnie jest najczęstszą wirusową chorobą odkleszczową w Europie. Czynnikiem etiologicznym jest wirus kleszczowego zapalenia mózgu (*tick-borne encephalitis virus* – TBEV). Do transmisji zakażenia dochodzi w następstwie ukłucia przez zakażonego kleszcza lub, rzadziej, w wyniku spożycia niepasteryzowanych produktów mlecznych pochodzących od zakażonych zwierząt.

Wirus kleszczowego zapalenia mózgu

Wirus kleszczowego zapalenia mózgu należący do flawiwirusów TBEV jest wirusem RNA [1]. Wyróżnia się 3 podtypy TBEV: europejski, syberyjski i dalekowschodni. W Europie dominuje wariant europejski, ale na wschodzie kontynentu występują dodatkowo podtypy syberyjski i dalekowschodni.

Głównym wektorem podtypu europejskiego TBEV jest kleszcz pospolity (*Ixodes ricinus*), a pozostałych podtypów – kleszcz tajgowy (*Ixodes persulcatus*) [2]. Za pośrednictwem kleszcza wirus jest przenoszony do organizmów gospodarzy, którymi najczęściej są gryzoni, a także kozy, owce i bydło.

Do transmisji wirusa z kleszcza na gospodarza dochodzi w ciągu kilku minut po ukłuciu, ponieważ –

w odróżnieniu od krętków *Borrelia* – TBEV bytuje w gruczołach ślinowych kleszczy, a nie w jego układzie pokarmowym [3]. Namnażanie wirusa rozpoczyna się w miejscu ukłucia w komórkach dendrytycznych skóry. Z nich wirus wędruje do okolicznych węzłów chłonnych, z których rozprzestrzenia się po całym organizmie. Po replikacji w narządach limfatycznych krążący w krwiobiegu wirus przekracza barierę krew-mózg i trafia do OUN. Wykazuje predyspozycje do zajmowania w nim takich struktur mózgu, jak rejony pnia mózgu, mózdzku, jąder podstawnych, wzgórza oraz rogów przednich rdzenia kręgowego [4]. Po ustąpieniu choroby w krwiobiegu są obecne swoiste przeciwciała klasy IgG, które utrzymują się długo, zapewniając ochronę przed powtórny zakażeniem do końca życia [5].

Wirus kleszczowego zapalenia mózgu przenika do mleka zakażonych ssaków i jest odporny na niskie pH treści żołądka, co umożliwia zakażenie wirusem drogą pokarmową (tzw. epidemie mleczne). Obecność wirusa najczęściej stwierdza się w mleku kóz i owiec, rzadziej w mleku krowim [6,7]. Do inaktywacji wirusa dochodzi w procesie pasteryzacji [8,9].

Przebieg kleszczowego zapalenia mózgu

Zakażenie u osób dorosłych

Najważniejsze informacje dotyczące przebiegu KZM przedstawiono w tabeli 1. U 1/3 chorych zakażenie przebiega bezobjawowo [10]. Po ukłuciu przez kleszcza następuje okres inkubacji trwający ok. 8–17 dni. Po zakażeniu drogą pokarmową jest on krótszy i trwa 3–4 dni [10,11]. Około 1/3 chorych nie zgłasza ukłucia przez kleszcza [10,12].

Tabela 1. Przebieg i powikłania po kleszczowym zapaleniu mózgu (KZM) u dorosłych i dzieci [10–13,17,22,24,25,29–48,63,64]
Table 1. Clinical characteristics and sequelae for tick-borne encephalitis (TBE) in adults and children [10–13,17,22,24,25,29–48,63,64]

Zmienna Variable	Badani Participants	
	dorośli adults	dzieci children
Okres wylegania [dni] / Incubation period [days] (Me)	8–17	12
Przebieg dwufazowy choroby / Biphasic course [%]	72–87	90
Przerwa między I a II fazą choroby [dni] / Interval between the first and second phase of the disease [days] (Me)	8–11	6–14,5
Postać choroby / Disease manifestation [%]		
oponowa / meningitis	45–49	69–78
mózgowa / meningoencephalitis	45	21–30
mózgowo-rdzeniowa / meningoencephalomyelitis	5	1
mózgowo-rdzeniowa z zajęciem korzeni nerwowych / / meningoencephalomyelitis with nerve root involvement	5	0
Powikłania / Sequelae [%]		
neurologiczne / neurological	20–50	2,1–10
przewlekłe bóle głowy / chronic headache	10,8–22,6	11–14
porażenia / paresis	2,6–11	
ataksja i drżenie / ataxia and tremor	2,4–14,5	<1
neuropsychiatryczne / neuropsychiatric		
PES	40–50	b.d. / n.d.
zaburzenia pamięci / impaired memory	10,8–19,7	50
zaburzenia koncentracji / impaired concentration	8,4–15,4	26–43
zaburzenia nastroju / mood disturbances	18,8	45
zaburzenia poznawcze / cognitive impairment	11	12–69
zmęczenie / fatigue	21,7	45
inne / other		
ubytek słuchu / hear loss	2,4	b.d. / n.d.
zaburzenia czucia / sensory disturbances	2,4	b.d. / n.d.
nadwrażliwość na dźwięk i światło / hypersensitivity to light and sound	1,2	3–11

b.d. – brak danych / n.d. – not determined, PES – zespół postencefalityczny / postencephalitic syndrome.

Choroba najczęściej przebiega dwufazowo [10–13]. Pierwsza faza, odpowiadająca wirerii, trwa 4 dni (zakres 1–8 dni) [11] i charakteryzuje się występowaniem objawów grypopodobnych: gorączki (99%), zmęczenia/osłabienia (63%), apatii (62%) oraz bólów głowy i stawowo-mięśniowych (54%) [12]. W badaniach laboratoryjnych krwi obserwuje się leukopenię, małopłytkowość i nieznacznie zwiększoną aktywność aminotransferaz [10,11]. U 13–26% chorych po pierwszej fazie dochodzi do wyzdrowienia [11]. U pozostałych po bezobjawowym okresie pozornej poprawy, trwającym zazwyczaj 8–11 dni (zakres 1–33 dni), występuje

druga – neurologiczna – faza choroby związana z inwazją wirusa do OUN [11]. Opisano również przypadki przebiegu KZM, w którym pierwsza faza choroby przechodzi bezpośrednio w fazę neurologiczną [14]. Faza ta objawia się gorączką (<40°C), bólami głowy, mięśni i stawów, nudnościami i wymiotami. U większości zakażonych występują również objawy oponowe [11], choć nie pojawiają się u ok. 10–30% chorych [15–17]. Wśród objawów neurologicznych najczęściej obserwuje się zaburzenia świadomości (31%), ataksję (18%) oraz niedowład kończyn (15%) i porażenia nerwów czaszkowych (11%) [10]. Wymienia się również zaburzenia otolaryngologiczne,

w tym jednostronny ubytek słuchu (16,7%), szumy uszne (76,5%) oraz zawroty głowy (53,7%) [18].

Faza neurologiczna choroby u dorosłych może mieć różne postacie kliniczne [11]:

- oponową (45–49% chorych): najłagodniejszą, przebiegającą z objawami typowymi dla limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
- mózgową (45% pacjentów): o średnio-ciężkim przebiegu, z zaburzeniami świadomości i objawami ogniskowymi, takimi jak ataksja, rzadziej porażenie nerwów czaszkowych lub napady drgawek;
- mózgowo-rdzeniową (5% chorych): o ciężkim przebiegu z objawami uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego i wiotkim porażeniem kończyn. Może też dojść do zajęcia rdzenia przedłużonego i pnia mózgu, co pogarsza rokowanie;
- mózgowo-rdzeniową z zajęciem korzeni nerwowych (5% chorych): charakteryzującą się ciężkim przebiegiem – obok objawów oponowych i ogniskowych uszkodzeń OUN dochodzi do zajęcia korzeni nerwowych i nerwów obwodowych. W najcięższych postaciach choroby z porażeniem mięśni oddechowych konieczne jest wspomaganie oddychania.

Nasilenie objawów występujących w ostrej fazie KZM zwiększa się z wiekiem. U osób starszych często obserwuje się ciężki przebieg choroby [10,12,13,16]. Są na niego narażone szczególnie osoby obciążone współistniejącymi chorobami przewlekłymi [19], leczne immunosupresyjnie, zwłaszcza lekami powodującymi deplecję limfocytów B (np. rytuksymab) lub z powodu nowotworów złośliwych [20].

Przebieg KZM u dzieci

Przebieg KZM u dzieci jest łżejszy niż u osób dorosłych – ciężka postać rozwija się u co najwyżej 1/3 przypadków [17]. Wśród postaci klinicznych fazy neurologicznej KZM u dzieci najczęściej występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (tabela 1). Nasilone objawy neurologiczne, takie jak ataksja, niedowład kończyn, zajęcie nerwów czaszkowych, drgawki lub utrata świadomości, występują znacznie rzadziej niż u dorosłych – obserwuje się je u ok. 5% chorych dzieci [21].

POWIKŁANIA KZM

Częstość występowania najczęstszych powikłań KZM u dorosłych i dzieci zestawiono w tabeli 1.

Występowanie i ciężkość powikłań KZM u dorosłych są związane z nasileniem przebiegu ostrej fazy choroby. Ryzyko braku całkowitego powrotu do

zdrowia jest większe u osób, u których przebieg infekcji był cięższy [12]. U wielu chorych umiarkowane i ciężkie powikłania neurologiczne ujawniają się nawet po 4 latach od wystąpienia ostrej fazy KZM [22].

U dzieci rzadko obserwuje się poważne następstwa KZM, takie jak śmierć lub znaczna niepełnosprawność neurologiczna (do 10% pacjentów), dlatego przez dłuższy czas uznawano, że KZM jest dla nich chorobą łagodną [23,24]. Wyniki nowszych badań, obejmujących również ocenę funkcji poznawczych, wykazały jednak, że u większości chorujących dzieci nie dochodzi do pełnego wyzdrowienia. Nie stwierdzono zależności między przebiegiem ostrej fazy KZM ani wiekiem dziecka w momencie zachorowania a częstością występowania i ciężkością odległych następstw zapalenia mózgu [25]. U dzieci powikłania mają zazwyczaj charakter poznawczo-behawioralny, podczas gdy u starszych chorych dominują powikłania neurologiczne [24].

Przyczynę odmienności charakteru powikłań KZM u dzieci i dorosłych upatruje się w tym, iż mózg dziecka rozwija się aż do osiągnięcia wieku dorosłego. Przebyte wcześniej choroby OUN mogą niekorzystnie wpływać na ten proces [26]. U dzieci, które chorowały na KZM, obserwuje się zaburzenia uwagi i sprawności psychomotorycznej, depresję, zmiany w EEG, zaburzenia pamięci operacyjnej i obniżenie inteligencji (w skali Wechslera) oraz towarzyszące charakterystyczne zmiany w obrazie rezonansu magnetycznego wskazujące na rozlane uszkodzenia neuronalne [27,28].

U znacznego odsetka pacjentów po przebytych KZM pozostają poważne zaburzenia sfery intelektualnej i psychicznej, które utrudniają powrót do normalnego funkcjonowania w życiu społecznym i zawodowym. Zespół pozapalny postencefalityczny (*postencephalitic syndrome* – PES) występuje u nawet 50% chorych po ostrym KZM wywołanym przez europejski podtyp TBEV i może powodować różne nieswoiste objawy neurologiczne i neuropsychiatryczne, a także resztkowe zaburzenia neurologiczne [29]. Odległe powikłania są częstsze u pacjentów z postacią mózgową KZM, wśród których u 35–58% przypadków występuje PES. Pojawienie się objawów PES znacząco obniża jakość życia, a niejednokrotnie również wymusza zmianę dotychczasowego stylu życia [10,22,30].

Zachorowanie na KZM często wiąże się z długotrwałą niezdolnością do pracy. U ponad 20% pacjentów leczonych w szpitalu z powodu KZM okres niezdolności do pracy przekracza 100 dni, a u 6,7% – 180 dni [31]. U ok. 40–60% osób z KZM, u których doszło do zajęcia OUN, obserwuje się powikłania związane z długotrwałą

hospitalizacją (zwłaszcza wynikające z konieczności intubacji), takie jak szpitalne zapalenie płuc [20].

Powikłania po KZM generują koszty ponoszone nie tylko przez system opieki zdrowotnej (tj. bezpośrednie), ale także przez samych pacjentów, ich rodziny i pracodawców (tj. pośrednie), które trudno oszacować. Obliczono natomiast, że pojedyncze zachorowanie przyczynia się do utraty 3,1 roku życia skorygowanych niesprawnością (*disease-adjusted life-years* – DALY), głównie ze względu na długo utrzymujące się lub trwałe powikłania neurologiczne [32]. U 30% pacjentów przewlekłe zaburzenia neurologiczne po przebytych KZM skutkują umiarkowanym lub znacznym obniżeniem jakości życia [12].

Rokowanie i postępowanie z pacjentem po przebytych KZM

Ciężkość objawów ostrej fazy KZM u dorosłych koreluje z odległym rokowaniem. U osób z postacią choroby ograniczoną do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych rokowanie jest bardzo dobre, przy czym przebieg takiego zapalenia o etiologii TBEV jest cięższy niż o etiologii enterowirusowej [33]. Zapalenie rdzenia kręgowego najczęściej występuje w połączeniu z zapaleniem pnia mózgu, dlatego cechuje się najgorszym rokowaniem [30]. Śmiertelność spowodowana KZM u dorosłych sięga 5% [11], przy czym w następstwie zakażenia podtypem syberyjskim – 3% [34], a zakażenia podtypem dalekowschodnim – nawet 20–40% [35]. Zaobserwowano, że wśród osób starszych śmiertelność spowodowana KZM jest większa niż w populacji <60 r.ż. [16]. U dzieci rokowanie po przebytych KZM jest dobre, a zgony pojedyncze [24].

Ze względu na ciężkie następstwa KZM, zwłaszcza postaci mózgowej i rdzeniowej, zaleca się długotrwałą obserwację chorych, a także konsultacje neurologiczne i psychiatryczne. Chorzy z niedowładami wymagają konsultacji fizjoterapeutycznej z możliwością prowadzenia odpowiedniej rehabilitacji. Nowe wyniki badań oceniających odległe następstwa KZM u dzieci podkreślają wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych, co stwarza konieczność otoczenia ich właściwą opieką neurologiczną i psychiatryczną [25,27,28,36]. W związku z możliwością pogorszenia słuchu, po przebytej chorobie należy rozważyć konsultację otolaryngologiczną, zwłaszcza u dzieci.

EPIDEMIOLOGIA KZM

Epidemiologia KZM w Polsce

Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) w 2019 r. odnotowano 265 zachorowań na KZM

(zapadalność 0,65 przypadku/100 000 osób/rok) [37]. Najwięcej występuje na obszarach województw: podlaskiego (zapadalność 6,17/100 000 osób/rok) i warmińsko-mazurskiego (1,75/100 000 osób/rok). Całkowita liczba przypadków KZM w Polsce może być znacznie niedoszacowana. W wirusowych zakażeniach OUN czynnik etiologiczny zazwyczaj pozostaje nieustalony [38]:

- w 2018 r. spośród 307 wszystkich przypadków wirusowego zapalenia mózgu, w 79 (26%) etiologia zakażenia pozostała nieokreślona,
- na 1226 przypadków wirusowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zgłoszonych w 2018 r., 1108 zachorowań (90%) sklasyfikowano jako inne określone lub nieokreślone.

Istnieją naukowe przesłanki świadczące o tym, że różnice w zapadalności na KZM raportowanej w poszczególnych województwach mogą być niemiarodajne z powodu braku właściwej diagnostyki neuroinfekcji wirusowych na znacznym obszarze Polski:

- seroprevalencja KZM na obszarach endemicznych i nieendemicznych jest zbliżona: wynosi 0,8–4,3% na obszarach endemicznych oraz 1,9–4,3% na obszarach nieendemicznych [39];
- w 2009 r. 70% szpitali w Polsce nie miało dostępu do badań serologicznych w kierunku KZM [40].

Występowanie KZM w krajach europejskich

Kleszczowe zapalenie mózgu jest chorobą endemiczną w 27 krajach europejskich [20]. Występuje szczególnie często w krajach nadbałtyckich i Europie Środkowej. W większości krajów graniczących z Polską zapadalność na KZM jest większa niż w Polsce (tabela 2).

Zakażenia pokarmowe i inne źródła zakażeń wywołujących KZM

Szacuje się, że ok. 1% wszystkich przypadków KZM jest skutkiem spożycia niepasteryzowanych produktów mlecznych [41]. W Europie odnotowuje się ogniska zachorowań na KZM po spożyciu niepasteryzowanego mleka oraz serów kozich i owczych [6–8,42].

Opisywano też zakażenia wywołujące KZM w następstwie przetoczeń krwi, przeszczepiania narządów, karmienia piersią, jak również wśród pracowników laboratoriów [35].

Definicje obszaru endemicznego KZM

Zgodnie z definicją WHO za obszar wysoce endemiczny uważa ten, w którym w populacji osób niezaszczepionych średnia roczna zapadalność na KZM wynosi ≥ 5 na 100 000 mieszkańców [43]. Za obszar o umiarkowanym

Tabela 2. Epidemiologia i wyszczepialność przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (KZM) w wybranych krajach europejskich
Table 2. Epidemiology and tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in selected European countries

Kraj Country	Zgłoszone przypadki KZM Reported TBE cases [n]	Zapadalność [n/100 000 osób/rok] Incidence [n/100 000/year]	Wyszczepialność Vaccination coverage [%]	Komentarz Comment
Polska / Poland	196 ^a	0,5 ^a	b.d. / n.d.	
Czechy / Czech Republic	677 ^a	6,4 ^a	~24 ^c	
Austria	700 ^b (lata 70. XX w.) / / (in the 1970s) 123 ^a	1,4 ^a 5,3 ^b w populacji osób nie- zaszczepionych (w 2016 r.) / / in an unvaccinated popu- lation (in 2016)	~83 ^b	od 1981 r. szczepienia populacyjne / from 1981 a national immunization program
Słowacja / Slovakia	75 ^a	1,4 ^a	~10 ^c	
Litwa / Lithuania	474 ^a	16,6 ^a	~23 ^c	
Niemcy / Germany	485 ^a	0,6 ^a	5–40 ^c (do 80 ^b na terenach endemicznych) / (up to 80 ^b in endemic areas)	najwięcej przypadków na południu Niemiec / most cases in Southern Germany
Szwecja / Sweden	238 ^b (w 2016 r.) / (in 2016)	2,4 ^b (w 2010 r.) / (in 2010) 8,5–12 ^b w populacji osób niezaszczepionych / in an unvaccinated population	~23 ^c	
Białoruś / Belarus	85 ^b (w 2010 r.) / (in 2010)	0,9 ^b (w 2010 r.) / (in 2010)	b.d. / n.d.	
Ukraina / Ukraine	b.d. / n.d.	b.d. / n.d.	b.d. / n.d.	

b.d. – brak danych / n.d. – not determined.

^a Na podstawie / Based on: European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Tick-borne encephalitis [65], dane z 2017 r. / data for 2017.

^b Na podstawie / Based on: Dobler G., Erber W., Schmitt H.-J. [ed.]: The TBE Book [49].

^c Na podstawie / Based on: Erber W., Schmitt H.-J.: Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study [66].

występowaniu KZM WHO uznaje natomiast region, w którym w ciągu 5 lat występowało średnio 1–5 przypadków KZM na 100 000 osób [43].

Według Niemieckiego Komitetu ds. Szczepień działającego przy Instytucie Roberta Kocha STIKO (Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut) za obszar ryzyka wystąpienia KZM uważa się region, w którym w okresie 5 lat odnotowano znacząco więcej ($p < 0,05$) zachorowań niż 1/100 000 mieszkańców [44].

Domanovic i Giesecke zaproponowali ogólną definicję obszaru endemicznego dla chorób przenoszonych przez stawonogi [45]. Jest to obszar, na którym:

- występują odpowiednie warunki środowiskowe sprzyjające przeniesieniu czynnika chorobotwórczego na człowieka,
- wykrywany jest czynnik chorobotwórczy,
- odnotowuje się nawracające w kolejnych latach zachorowania wśród ludzi.

Zachorowania na KZM występują w całej Polsce, dlatego cały jej obszar powinien być traktowany jako teren ryzyka. Stopień endemiczności (niski, średni lub wysoki) może się różnić w poszczególnych częściach kraju. Biorąc pod uwagę dane NIZP-PZH dotyczące

zapadalności na KZM, kryterium wysokiej endemiczności zgodne z definicją WHO spełnia jedynie województwo podlaskie. Natomiast zgodnie z mniej restrykcyjną definicją STIKO poza województwem podlaskim za obszar endemiczny można uznać również województwo warmińsko-mazurskie.

PROFILAKTYKA KZM

Profilaktyka nieswoista i zapobieganie zakażeniom pokarmowym

Profilaktyka nieswoista KZM jest taka sama, jak innych chorób odkleszczowych. Polega na ograniczeniu populacji kleszczy oraz stosowaniu środków ochrony osobistej zapobiegających ukłuciu. Zaleca się też jak najszybsze usunięcie kleszcza, który wkłuł się w skórę, co nie zawsze jednak zapobiegnie zakażeniu – należy pamiętać, że TBEV występując w gruczołach ślinowych pajęczaka, może zostać przekazany człowiekowi nawet w ciągu kilku minut od ukąszenia [35].

Mleko pochodzące z rejonów endemicznych KZM może być skażone TBEV, dlatego w celu zapobiegania zakażeniom drogą pokarmową zaleca się pasteryzację

Tabela 3. Szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu dostępne w Polsce
Table 3. Vaccines against tick-borne encephalitis available in Poland

Informacje o produkcie Product information		Szczepionka Vaccine	
Producent / Manufacturer	Podtyp (szczep) TBEV / TBEV subtype (strain)	Encepur® Adults [52] Encepur® K [53]	FSME-IMMUN® [54] FSME-IMMUN® Junior [55]
Zawartość antygeny / Antigen content		GSK Vaccines europejski (K23), inaktywowany / European (K23), inactivated	Pfizer Europe europejski (Neudörf), inaktywowany / European (Neudörf), inactivated
Adjuwant / Adjuvant		1,5 µg (dorośli / adults) 0,75 µg (dzieci / children)	2,4 µg (dorośli / adults) 1,2 µg (dzieci / children)
Substancje pomocnicze / Excipients		uwodniony wodorotlenek glinu / aluminium hydroxide hydrate formaldehyd, sacharoza, roztwór buforowy: trój(hydroksymetylo)-aminometan, chlorek sodu, kwas solny do ustalenia pH, woda do wstrzykiwań / formaldehide, sucrose, buffer solution: tris(hydroksymetyl)-aminomethane, sodium chloride, hydrochloric acid for pH adjustment, water for injection	uwodniony wodorotlenek glinu / aluminium hydroxide hydrate albumina ludzka, chlorek sodu, fosforan disodu dwuwodny, diwodorofosforan potasu, woda do wstrzykiwań, sacharoza, wodorotlenek glinu uwodniony / human albumin, sodium chloride, disodium phosphate, dipotassium phosphate, water for injection, sucrose, aluminium hydroxide hydrate
Substancje obecne w ilościach śladowych / Substances present in trace amounts		siarczan neomycyny, chlorotetracyklina, siarczan gentamycyny, albumina jaja kurzego / neomycin sulfate, chlortetracycline, gentamicin sulfate, egg albumin	formaldehyd, neomycyna, siarczan protaminy / formaldehyde, neomycin, protamine sulfate
Ochrona przeciw podtypom TBEV / Cross-protection		europejski, dalekowschodni (niektóre izolaty) / European, Far Eastern (selected isolates)	europejski, dalekowschodni, syberyjski / European, Far Eastern, Siberian
Skuteczność rzeczywista / Field effectiveness		nie podano / not reported	99% uodpornionych wśród osób szczepionych regularnie / 99% immunized in a regularly vaccinated population
Sposób podania / Route of administration		domięśniowo (w uzasadnionych przypadkach podskórnie) / intramuscular (in selected cases subcutaneous)	domięśniowo / intramuscular
Grupa wiekowa / Age group		Encepur® Adults: ≥12 lat / ≥12 years Encepur® K: ≥1 rok do 11 lat / ≥1 year to 11 years	FSME-IMMUN®: ≥16 lat / years FSME-IMMUN® Junior: ≥1 rok do 15 lat / ≥1 year–15 years
Klasyczny schemat immunizacji: odstęp od podania ostatniej dawki ^a / Conventional schedule: interval from the last dose ^a		14 dni–3 miesiące / 14 days–3 months	1–3 miesiące / 1–3 months
druga dawka podstawowa / second basic dose		9–12 miesięcy / 9–12 months	5–12 miesięcy / 5–12 months
trzecia dawka podstawowa / third basic dose		3 lata / 3 years	3 lata / 3 years
pierwsza dawka przypominająca / first booster dose		5 lat (3 lata) ^b / 5 years (3 years) ^b	5 lat (3 lata) ^c / 5 years (3 years) ^c
kolejne dawki przypominające / sequential booster doses			
Przyspieszony schemat immunizacji: odstęp od podania ostatniej dawki ^d / Rapid immunization schedule: interval from the last dose ^d			
druga dawka podstawowa / second basic dose		7 dni / 7 days	14 dni / 14 days

Tabela 3. Szczepionki przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu dostępne w Polsce – cd.
Table 3. Vaccines against tick-borne encephalitis available in Poland – cont.

Informacje o produkcie Product information	Encepur® Adults [52] Encepur® K [53]	Szczepionka Vaccine
trzecia dawka podstawowa / third basic dose	21 dni / 21 days	FSME-IMMUN® [54] FSME-IMMUN® Junior [55]
pierwsza dawka przypominająca / first booster dose	12–18 miesięcy / 12–18 months	5–12 miesięcy / 5–12 months
kolejne dawki przypominające / sequential booster doses	5 lat (3 lata) ^a / 5 years (3 years) ^a	3 lata / 3 years 5 lat (3 lata) ^b / 5 years (3 years) ^b

TBEV – wirus kleszczowego zapalenia mózgu / tick-borne encephalitis virus.

^a Jeśli odstępy czasu między dawkami są dłuższe niż zalecane, nie jest konieczne rozpoczęcie szczepienia od nowa, dalsza immunizacja powinna być kontynuowana zgodnie ze schematem / If the intervals between doses are longer than recommended, further immunization should be continued according to the schedule, with no need to restart the whole course of vaccination.

^b Schemat przyspieszony stosuje się, gdy zachodzi konieczność uzyskania odporności w krótkim czasie (np. w przypadku podróży na obszar endemiczny lub planowanego leczenia immunosupresyjnego). Obie schematy zapewnijają podobny poziom odporności / The rapid immunization schedule is available for those in individuals who need to be immunized in a short period of time (e.g., for travelers to endemic areas or for individuals with planned immunosuppressive treatment). Both schedules provide equivalent levels of immunization.

^c Co 3 lata u osób ≥ 50 r.ż. / Every 3 years in individuals ≥ 50 years of age.

^d Co 3 lata u osób >60 r.ż. / Every 3 years in individuals >60 years of age.

oraz unikanie spożywania świeżego mleka i niepasteryzowanych produktów mlecznych [8,35].

Dostępne szczepionki

Najskuteczniejszą formą zapobiegania KZM jest szczepienie [35]. Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne wykazały, że programy szczepień przeciw KZM są rozwiązaniem opłacalnym, uwzględniającym ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i wystąpienia trwałych powikłań [46,47]. Szczepionka przeciw KZM zapewnia ochronę również przed zakażeniem wirusem drogą pokarmową. W tabeli 3 przedstawiono charakterystykę 2 dostępnych w Polsce szczepionek przeciw KZM.

Szczepienia przeciw KZM można wykonywać przez cały rok, najlepiej jednak podać 2 pierwsze dawki szczepionki zimą, by zapewnić ochronę przed okresem wegetacyjnym kleszczy. Zdarzają się zachorowania na KZM wśród osób, które otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki [48].

Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek

Obie szczepionki dostępne w Polsce cechują się wysokim bezpieczeństwem i skutecznością. W Austrii, gdzie szczepienia przeciw KZM są powszechne i wyszczepialność utrzymuje się na poziomie $>80\%$, zapadalność na KZM zmniejszyła się do 1–2 przypadków/100 000 osób/rok, podczas gdy wśród osób nieszczepionych częstość zachorowań jest porównywalna do obserwowanej przed wprowadzeniem szczepień i wynosi 5,3/100 000 osób/rok [49]. Na podstawie doświadczeń z Austrii (w której szczepienia obejmują całą populację) obliczono, że po podaniu 2 dawek FSME-Immune® uodpornionych zostało $>90\%$ osób, a po podaniu 3 dawek – $>97\%$.

Wśród zaszczepionych zachorowania są rzadkie. Większość dotyczy osób w wieku ≥ 50 lat [50]. W największej opisanej grupie chorych z tzw. *breakthrough disease* z regionu południowej Szwecji (53 przypadki) mediana wieku wyniosła 62 lata. U co czwartej z tych osób współistniały choroby układu odpornościowego, a 66% badanych rozpoczęło szczepienie w wieku ≥ 50 lat [51].

Działania niepożądane obserwowane po szczepieniu są łagodne i występują stosunkowo rzadko. Częściej odnotowuje się je po przyjęciu pierwszej dawki szczepionki. Szczepienia należy odroczyć u osób w ostrej fazie choroby bez względu na obecność gorączki lub jej brak. Przeciwwskazaniami do szczepienia są: poważna reakcja alergiczna na wcześniejsze dawki szczepionki przeciw KZM, dane z wywiadu świadczące o wystąpieniu

ciężkich reakcji alergicznych na składniki szczepionki oraz ciężka reakcja alergiczna na białka jaja kurze- go. Miernie nasiloną lub umiarkowaną reakcją alergicz- na nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia przeciw KZM [52–55].

Nie prowadzono badań oceniających bezpieczeń- stwo szczepionki u kobiet w ciąży. Ciężarne szczeni się jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem wynikającym z zaszczepienia. Zgodnie z wytycznymi WHO zaleca się szcze- pienie kobiet ciężarnych żyjących na terenach wysoce endemicznych (zapadalność $\geq 5/100\ 000/\text{rok}$). W pozostających przypadkach korzyści i ryzyko związane z uod- pornieniem powinny być oceniane indywidualnie [43].

Nie zaleca się szczepienia przeciw KZM jako profi- laktyki poekspozycyjnej [21,43].

Zalecenia dotyczące szczepień ochronnych

Ze względu na zróżnicowaną zapadalność na KZM w obszarach endemicznych i między nimi zalecenia doty- czące szczepień ochronnych powinny być ustalane na podstawie oceny ryzyka zachorowań dla poszczegól- nych obszarów. Zgodnie z wytycznymi WHO szczepie- nia są zalecane wszystkim grupom wiekowym, łącznie z dziećmi, na obszarach o wysokiej endemiczności (≥ 5 przy- padków/100 000 osób/rok). W regionach, gdzie zapa- dalność na KZM w populacji osób niezaszczepionych jest umiarkowana (tj. średnia roczna zapadalność w cią- gu 5 lat wynosi 1–5 przypadków/100 000 osób), ogra- niczona do określonych obszarów geograficznych lub związana z określonymi aktywnościami na świeżym powietrzu immunizacja powinna obejmować osoby w grupach obciążonych dużym ryzykiem zachorowa- nia. Szczególnie ważne jest zaszczepienie osób w wie- ku ≥ 50 –60 lat, ponieważ przebieg choroby jest u nich cięższy. Ponadto WHO zaleca szczepienie przeciw KZM osób podróżujących z terenów nieendemicznych na en- demiczne, jeśli podczas podróży będą one spędzać czas na wolnym powietrzu [43].

Szczepienia w grupach ryzyka

Zgodnie z zaleceniami WHO szczepienia przeciw KZM są rekomendowane osobom z grup obciążonych ryzy- kiem zachorowania na KZM przebywającym na tere- nach o niskiej lub umiarkowanej endemiczności [43].

Zgodnie z zapisami Programu Szczepień Ochronnych na 2020 r. [56] w grupie zwiększonego ryzyka zachoro- wania na KZM w związku z wykonywanym zawodem znajdują się:

- osoby zatrudnione przy eksploatacji lasu,

- stacjonujące wojsko,
- funkcjonariusze straży pożarnej i granicznej,
- rolnicy,
- młodzież odbywająca praktyki na terenach otwartych,
- turyści,
- uczestnicy obozów i kolonii.

Steffanoff i wsp. [57] do grupy ryzyka zachorowania na KZM zaliczyli również:

- osoby bez specjalistycznych kwalifikacji i bezrobotne,
- osoby spędzające wolny czas w lesie, zwłaszcza mie- szanym, przez ≥ 10 godz. tygodniowo, na terenach endemicznych oraz nieendemicznych.

Zwiększone ryzyko zachorowania na KZM występuje też u:

- właścicieli zwierząt domowych, również mieszkają- cych w miastach [58];
- osób zajmujących się rekreacyjnie łowiectwem, wędkowaniem, zbieraniem grzybów i innych plo- nów lasu;
- uprawiających wycieczki rowerowe i piesze [7,57];
- spożywających niepasteryzowane mleko i produkty mleczne [6–8,42];
- podróżujących na tereny endemiczne [43, 57].

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2005 r. w sprawie szkodli- wych czynników biologicznych dla zdrowia w środowi- sku pracy oraz ochrony zdrowia pracowników zawo- dowo narażonych na te czynniki (DzU z 2005 r. nr 81, poz. 716) [59] TBEV zakwalifikowano do trzeciej gru- py zagrożenia – jest on czynnikiem potencjalnie wy- wołującym u ludzi ciężkie choroby, niebezpiecznym dla pracowników, a jego rozprzestrzenianie w popu- lacji ludzkiej jest bardzo prawdopodobne. W myśl Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 3 stycznia 2012 r. w sprawie wykazu rodzajów czynności zawo- dowych oraz zalecanych szczepień ochronnych wyma- ganych u pracowników, funkcjonariuszy, żołnierzy lub podwładnych podejmujących pracę, zatrudnionych lub wyznaczonych do wykonywania tych czynności (DzU z 2012 r., poz. 40) [60] szczepienie przeciw KZM jest za- lecane u:

- pracowników,
- funkcjonariuszy,
- żołnierzy,
- podwładnych podejmujących pracę, którzy są zatrudnieni lub wyznaczeni do wykonywania następujących czynności:
- czynności bezpośrednio związanych z uprawą ro- ślin lub hodowlą zwierząt na obszarach endemicz- nego występowania zachorowań na KZM,

- czynności wykonywanych w kompleksach leśnych oraz na terenach zadrzewionych na obszarach endemicznego występowania zachorowań na KZM,
- czynności podejmowanych w trakcie pełnienia służby lub wykonywania pracy w urzędach, jednostkach podległych i nadzorowanych przez Ministra Obrony Narodowej, Ministra Spraw Wewnętrznych, Ministra Spraw Zagranicznych, Ministra Sprawiedliwości oraz Szefa Służby Celnej, przy wykonywaniu których osoby je wykonujące są narażone na działanie biologicznego czynnika chorobotwórczego mogącego wywołać chorobę zakaźną, a podanie szczepionki przeciw tej chorobie zakaźnej powoduje uodpornienie na nią.

DIAGNOSTYKA KZM

Badania serologiczne

Wykrywanie przeciwciał klasy IgM i IgG swoistych dla KZM w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) jest metodą z wyboru w diagnostyce KZM. Zazwyczaj wykorzystuje się testy immunoenzymatyczne (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), charakteryzujące się wysoką czułością i swoistością [5]. U większości pacjentów przeciwciała IgM i IgG są obecne w surowicy na początku fazy neurologicznej KZM. W rzadkich przypadkach wykrywa się tylko przeciwciała IgM w pierwszej próbce surowicy. Konieczne jest wówczas ponowne wykonanie badania po 1–2 tygodniach, ponieważ wykrycie tylko przeciwciał klasy IgM nie wystarcza do potwierdzenia etiologii choroby [48]. W PMR przeciwciała IgM i IgG są wykrywane kilka dni później niż w surowicy, przy czym w zdecydowanej większości przypadków pojawiają się do 10 dnia od wystąpienia objawów choroby. Przeciwciała wykorzystywane w teście ELISA nie są swoiste dla TBEV, lecz wykazują reaktywność krzyżową z innymi flawiwirusami – w populacji narażonej na kontakt z nimi przez zakażenie lub szczepienie dla wykluczenia fałszywie dodatnich wyników wymagane jest wykonanie badania potwierdzającego z wykorzystaniem testu neutralizacji [20,21]. U osób, u których choroba rozwinęła się mimo zaszczepienia przeciw KZM, w celu potwierdzenia etiologii zakażenia, niezbędne jest wykazanie syntezy przeciwciał przeciw TBEV w PMR [33]. Dostępne są również testy ELISA wykrywające przeciwciała przeciw białku NS-1, które nie występuje w szczepionce – dodatni wynik tego testu potwierdza zakażenie wirusem u osoby uprzednio szczepionej [61].

U pacjentów, na których mogło dojść do ekspozycji na inne patogenne flawiwirusy (tj. wirus żółtej gorączki, wirus dengi, wirus Zachodniego Nilu) również w przeszłości, w celu określenia swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciw TBEV zaleca się wykonanie testu neutralizacji, uznanego za złoty standard w diagnostyce KZM [20,21].

Potwierdzenie przypadku KZM jest możliwe, jeżeli:

- występują objawy kliniczne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i rdzenia kręgowego;
- stwierdza się obecność swoistych dla TBEV przeciwciał IgM i IgG w surowicy, swoistych przeciwciał IgM w PMR. Wykrycie swoistych przeciwciał w klasie IgG i IgM w surowicy zwalnia z konieczności wykonywania dodatkowego testu z PMR.

Badania laboratoryjne

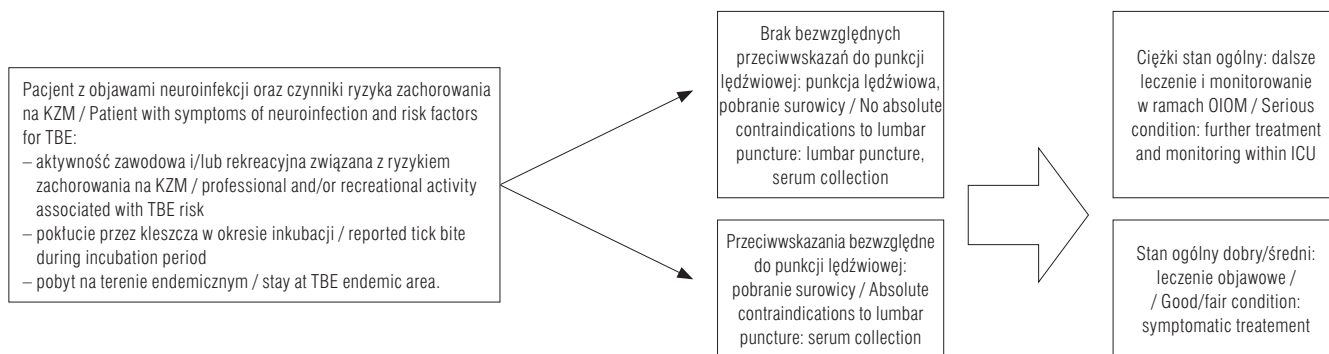
Wyniki badań podstawowych są niecharakterystyczne i nie umożliwiają rozpoznania KZM. W pierwszej fazie KZM we krwi obwodowej może występować leukopenia i/lub małopłytkowość oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych [21,33]. W fazie neurologicznej liczba krwinek płytkowych pozostaje w normie, a liczba leukocytów może być nieznacznie zwiększona [21], obserwuje się również zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego oraz przyspieszenie OB [33]. Punkcji wymagają wszyscy chorzy z podejrzeniem neuroinfekcji, jeśli tylko nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do jej wykonania. Badania obrazowe mózgu i rdzenia kręgowego cechują się niewielką czułością i swoistością, ale mogą być przydatne w diagnostyce różnicowej [21].

Badania molekularne

Badania molekularne z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) nie są przydatne w rutynowej diagnostyce KZM, ponieważ wykrycie RNA wirusa jest możliwe tylko podczas pierwszej fazy choroby (gorączkowej). Dlatego PCR nie wykazuje wartości diagnostycznej w drugiej, neurologicznej fazie KZM [5]. Wykrywanie wirusowego RNA w PMR ma ograniczoną wartość diagnostyczną i nie jest rutynowo wykorzystywane w diagnostyce klinicznej [5].

Badanie ogólne PMR

W badaniu PMR obserwuje się zmiany typowe dla neuroinfekcji wirusowych – prawidłowe stężenia glukozy, chlorków i mleczanów, zwiększone stężenie białka (często >100 mg/dl) oraz zwiększoną pleocytozę [11,33].



ELISA – test immunoenzymatyczny / enzyme-linked immunosorbent assay, OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej / ICU – intensive care unit.

Rycina 1. Proponowany algorytm diagnostyczny kleszczowego zapalenia mózgu (KZM)

Figure 1. Proposed diagnostic algorithm of tick-borne encephalitis (TBE)

Badania obrazowe

Badania obrazowe mózgu nie pozwalają na odróżnienie KZM od innej neuroinfekcji wirusowej. Wykonanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance* – MR) u pacjentów z KZM rzadko ujawnia uszkodzenia wewnątrzmoźgowe [10]. Najczęściej obserwuje się nieprawidłowy obraz w obrębie wzgórza, rzadziej mózdzku, jądra ogoniastego, jądra podstawnego i pnia mózgu [10]. Rezonans magnetyczny może być przydatny w wykrywaniu zmian chorobowych w obrębie rogów przednich rdzenia kręgowego [20], a także w diagnostyce różnicowej z zakażeniem wirusem opryszczki pospolitej (*herpes simplex virus* – HSV).

Tomografię komputerową mózgu uznaje się za metodę mniej czułą niż MR w diagnostyce zapalenia mózgu, ale zaleca się jej wykonanie przed punkcją w sytuacjach nagłych, takich jak podejrzenie obrzęku mózgu, albo w diagnostyce różnicowej, gdy MR jest niedostępny [21].

Proponowany algorytm diagnostyczny

Proponowany algorytm diagnostyczny KZM przedstawiono na rycinie 1.

Diagnostyka różnicowa

Obszerna diagnostyka różnicowa KZM obejmuje szeroki zakres zakażeń OUN wywoływanych przez wiele czynników etiologicznych, uwzględniając choroby nie związane z zakażeniem.

W drugiej fazie choroby, w której występują objawy zajęcia OUN, niezbędne jest odróżnienie KZM od zapalenia mózgu lub aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez inne wirusy. Diagnostyka różnicowa powinna uwzględniać również inne choroby odkleszczowe, takie jak boreliozę, babeszjozę, anaplazmozę granulocytarną, riketsjozy oraz

tularemie [48]. Ponad 30% chorych na KZM nie pamięta momentu ukłucia przez kleszcza, dlatego brak informacji o takim ukłuciu nie wyklucza zakażenia wirusem KZM [10,12].

RAPORTOWANIE

W polskim systemie nadzoru epidemiologicznego obowiązku zgłoszenia przez lekarza podlega każde rozpoznanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu o etiologii infekcyjnej lub nieustalonej. Przypadki KZM są identyfikowane na podstawie opisu słownego i/lub kodu Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD-10).

LECZENIE KZM – DOSTĘPNE TERAPIE I NOWE STRATEGIE

Chorzy na KZM są leczeni objawowo [21,48]. Pacjenci, u których przebieg zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenia mózgu lub zapalenia rdzenia kręgowego stwarza zagrożenie życia, wymagają leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Możliwym powikłaniem zapalenia mózgu, które pogarsza obraz kliniczny choroby, jest jego obrzęk. W leczeniu przeciwobrzękowym wykorzystuje się 20% roztwór mannitolu podawany dożylnie, hipertoniczną sól (3% roztwór NaCl) oraz, w wyjątkowych sytuacjach, glikokortykosteroidy [11,21]. Takie postępowanie nie powinno być stosowane dłużej niż 1–2 dni [21]. W leczeniu drugiego rzutu nadciśnienia śródczaszkowego możliwe jest wykorzystanie hipotermii terapeutycznej, a w pojedynczych przypadkach rozważa się również przeprowadzenie kraniektomii odbarczającej [21].

DEFINICJA PRZYPADKU KZM (NA PODSTAWIE [62])

Kryteria kliniczne KZM: objawy zapalenia OUN (np. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie mózgu i rdzenia, zapalenie mózgu i korzeni rdzeniowych).

Kryteria laboratoryjne przypadku prawdopodobnego: wykrycie przeciwciał IgM swoistych dla KZM w pojedynczej próbce surowicy.

Kryteria laboratoryjne przypadku potwierdzonego (co najmniej 1 z 5 kryteriów):

- 1) wykazanie obecności we krwi przeciwciał IgM i IgG swoistych dla KZM,
- 2) wykazanie obecności w płynie mózgowo-rdzeniowym przeciwciał IgM swoistych dla KZM,
- 3) stwierdzenie serokonwersji lub 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał swoistych dla KZM w badaniu 2 próbek surowicy,
- 4) wykrycie kwasu nukleinowego TBEV w materiale klinicznym,
- 5) wyizolowanie TBEV z materiału klinicznego.

Kryteria epidemiologiczne: występowanie narażenia przez to samo źródło (niepasteryzowane produkty mleczne).

KLASYFIKACJA PRZYPADKU

Prawdopodobny przypadek KZM: spełnione są kryteria kliniczne oraz co najmniej 1 z 2 kryteriów: epidemiologiczne lub laboratoryjne przypadku prawdopodobnego.

Potwierdzony przypadek KZM: spełnione są kryteria kliniczne oraz laboratoryjne przypadku potwierdzonego.

Według ICD-10 KZM jest oznaczone kodem A84 (wirusowe zapalenie mózgu wywołane przez wirusy przenoszone przez kleszcze):

- A84.0 – dalekowschodnie zapalenie mózgu wywołane przez wirusy przenoszone przez kleszcze (inaczej rosyjskie wiosenno-letnie zapalenie mózgu),
- A84.1 – środkowoeuropejskie zapalenie mózgu przenoszone przez kleszcze,
- A84.8 – inne zapalenia mózgu wywołane przez wirusy przenoszone przez kleszcze (owcze wirusowe zapalenie mózgu i rdzenia, choroba wywołana przez wirus *Powassan*),
- A84.9 – wirusowe zapalenie mózgu wywołane przez wirusy przenoszone przez kleszcze, nieokreślone.

Zgłoszeniu podlegają również dodatnie wyniki badań laboratoryjnych w kierunku KZM. Powiatowe stacje sanitarno-epidemiologiczne na podstawie danych z powyższych zgłoszeń oraz przeprowadzonych wywiadów epidemiologicznych klasyfikują zachorowania według definicji przypadku do celów nadzoru epidemiologicznego. Jest to system bierny, w którym rejestrowana zapadalność jest uzależniona od dostępności badań laboratoryjnych oraz praktyk diagnostycznych na danym terenie. Stąd też rutynowe raportowanie powinno zostać uzupełnione o elementy czynnego monitoringu, zwłaszcza w uwzględnieniu KZM w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji.

Kleszczowe zapalenie mózgu jest jedną z najczęstszych neuroinfekcji wirusowych w Polsce, dlatego należy je uwzględnić w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza jeśli dane z wywiadu świadczą o narażeniu na ukłucie przez kleszcze.

Poznanie rzeczywistej zapadalności na KZM umożliwi wprowadzenie odpowiedniej profilaktyki w formie szczepień ochronnych na obszarach zwiększonego ryzyka. Chorzy na KZM są narażeni na poważne, długotrwałe następstwa neurologiczne i choroby psychiatryczne. Poza korzyścią związaną z poprawą profilaktyki ustalenie właściwego rozpoznania pozwoli na uświadomienie choremu możliwości wystąpienia konkretnych powikłań, a także na zaplanowanie konsultacji neurologicznych i psychiatrycznych. Przeprowadzenie diagnostyki w kierunku KZM u chorych ukłutych przez kleszcza może umożliwić uniknięcie długotrwałej antybiotykoterapii stosowanej w leczeniu boreliozy.

Opanowanie napadów i stanów padaczkowych w przebiegu KZM, podobnie jak w przypadku innych objawowych napadów padaczkowych, polega na dożylnym podawaniu leków z grupy benzodiazepin, fosfenytoiny, kwasu walproinowego lub lewetyracetamu [21].

Leczenie przeciwwirusowe nie jest dostępne. Trwają badania nad opracowaniem nowych substancji czynnych o aktywności przeciwwirusowej, które mogłyby być wykorzystywane w leczeniu przyczynowym KZM, dotychczas jednak żaden nowy lek nie został zarejestrowany [21].

PODSUMOWANIE

Kleszczowe zapalenie mózgu jest jedną z najczęstszych neuroinfekcji wirusowych w Polsce: chorobą, której można skutecznie zapobiec za pomocą szczepień ochronnych. Wirus KZM występuje w całej Polsce, dlatego cały kraj powinien być traktowany jako teren endemiczny. Rozpoznanie KZM w fazie neurologicznej polega na wykazaniu obecności w surowicy lub płynie mózgowo-rdzeniowym swoistych przeciwciał w klasach IgM i IgG metodą ELISA. Ponieważ leczenie przeciwwirusowe nie jest dostępne, stosuje się leczenie objawowe, przeciwobrzękowe, przeciwdrgawkowe, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, jednak rutynowo nie należy podawać kortykosteroidów.

Po przebyciu KZM wskazane są kontrole neurologiczne i psychiatryczne oraz zgłoszenie się do lekarza w razie wystąpienia niepokojących objawów. Pacjentów z ubytkami neurologicznymi należy usprawniać ruchowo, dzieci natomiast powinny zostać objęte opieką psychologiczną oraz otolaryngologiczną.

Ze względu na zagrożenie KZM zaleca się upowszechnienie profilaktyki za pomocą szczepień, zróżnicowane zależnie od lokalnej epidemiologii. Na terenach wysokiej endemiczności (≥ 5 przypadków/100 000 osób/rok) wskazane są szczepienia populacyjne. Zaleca się także szczepienia wszystkim mieszkańcom terenów o umiarkowanej endemiczności (1–5 przypadków/100 000 osób/5 lat), zwłaszcza obciążonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na KZM, w tym dzieciom i osobom starszym. Na terenach niskiej endemiczności (< 1 przypadek/100 000 osób/rok) zaleca się szczepienie osobom obciążonym wysokim ryzykiem zachorowania na KZM, za których uznaje się osoby uprawiające aktywność rekreacyjną na świeżym powietrzu, wszystkich pracujących zawodowo na terenach otwartych oraz osoby podróżujące w rejony endemiczne, jeśli wyjazd wiąże się z ryzykiem pokłucia przez kleszcze. Nie zaleca się szczepień poekspozycyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Best S.M., Morris K.L., Shannon J.G., Robertson S.J., Mittel D.N., Park G.S. i wsp.: Inhibition of interferon-stimulated JAK-STAT signaling by a tick-borne flavivirus and identification of NS5 as an interferon antagonist. *J. Virol.* 2005;79(20):12828–12839, <https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.12828-12839.2005>
2. Suss J.: Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003;21 Supl. 1: S19–S35
3. Lewandowski D., Urbanowicz A., Figlerowicz M.: Molekularne podłoże oddziaływań pomiędzy *Borrelia burgdorferi*, kleszczem i kręgowcem. *Postep. Mikrobiol.* 2013; 52(1):9–16
4. Gelpi E., Preusser M., Garzuly F., Holzmann H., Heinz F.X., Budka H.: Visualization of central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005;64(6):506–512, <https://doi.org/10.1093/jnen/64.6.506>
5. Holzmann H.: Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21 Supl. 1:S36–S40, [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00819-8](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00819-8)
6. Król M.E., Borawski B., Nowicka-Cieluszecka A., Tarasiuk J., Zajkowska J.: Outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Podlaskie voivodeship, Poland. *Przegl. Epidemiol.* 2019;73(2):239–248
7. Dorko E., Hockicko J., Rimárová K., Bušová A., Popadák P., Popadáková J. i wsp.: Milk outbreaks of tick-borne encephalitis in Slovakia, 2012–2016. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2018;26:S47–S50, <https://doi.org/10.21101/cejph.a5272>
8. Hudopisk N., Korva M., Janet E., Simetinger M., Grgič-Vitek M., Gubenšek J. i wsp.: Tick-borne encephalitis associated with consumption of raw goat milk, Slovenia, 2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2013;19(5):806–808, <https://doi.org/10.3201/eid1905.121442>
9. Cisek E., Wójcik-Fatla A., Zajac V., Sroka J., Buczek A., Dutkiewicz J.: Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in Eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2010;17(2):283–286
10. Kaiser R.: The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999;122(11):2067–2078, <https://doi.org/10.1093/brain/122.11.2067>
11. Pancewicz S., Garlicki A., Moniuszko-Malinowska A., Zajkowska J., Kondrusik M., Grygorczuk S. i wsp.: Diagnostyka i leczenie chorób przenoszonych przez kleszcze. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. *Przegl. Epidemiol.* 2015;69:421–428

12. 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;35(6):650–658, <https://doi.org/10.1086/342059>
13. Günther G., Haglund M., Lindquist L., Forsgren M., Sköldenberg B.: Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: A prospective study of clinical course and outcome. *J. Neurol.* 1997;244(4):230–238, <https://doi.org/10.1007/s004150050077>
14. Szenborn L., Kuchar E., Wołkowska-Mączka M., Ujma-Czapska B., Zaleska I.: Seizure as a predominant symptom of tick-borne encephalitis in 14-years-old boy – case report. *Forum Zakazeń.* 2014;5(3):191–197, <https://doi.org/10.15374/fz2014025>
15. Grygorczuk S., Mierzynska D., Zdrodowska A., Zajkowska J., Pancewicz S., Kondrusik M. i wsp.: Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997–2001: A retrospective study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002;34(12):904–909, <https://doi.org/10.1080/0036554021000026979>
16. Logar M., Bogovič P., Cerar D., Avšič-Županc T., Strle F.: Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: Comparison of the course in adult and elderly patients. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2006;118(21–22):702–707, <https://doi.org/10.1007/s00508-006-0699-6>
17. Logar M., Arnez M., Kolbl J., Avsic-Zupanc T., Strle F.: Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection.* 2000;28(2):74–77, <https://doi.org/10.1007/s15010050050>
18. Sowula K., Składzień J., Szaleniec J., Tomik J., Gawlik J.: Otolaryngological symptoms in patients treated for tick-borne diseases. *Otolaryngol. Pol.* 2018;72(1):30–34, <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.5948>
19. Zajkowska J., Czupryna P., Pancewicz S., Adamczyk-Przychodzeń A., Kondrusik M., Grygorczuk S. i wsp.: Fatal outcome of tick-borne encephalitis – a case series. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2011;45(4):402–406, [https://doi.org/10.1016/s0028-3843\(14\)60113-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3843(14)60113-4)
20. Riccardi N., Antonello R.M., Luzzati R., Zajkowska J., Di Bella S., Giacobbe D.R.: Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Eur. J. Intern. Med.* 2019;62:1–6, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.01.004>
21. Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P., Lutsar I., Ljøstad U., Mygland Å. i wsp.: EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur. J. Neurol.* 2017;24(10):1214–1261, <https://doi.org/10.1111/ene.13356>
22. Haglund M., Forsgren M., Lindh G., Lindquist L.: A 10-year follow-up study of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996;28(3):217–224, <https://doi.org/10.3109/00365549609027160>
23. Fritsch P., Gruber-Sedlmayr U., Pansi H., Zöhrer B., Mutz I., Spork D. i wsp.: Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: A retrospective study and a review of the literature. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):535–538, <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00763.x>
24. Steffen R.: Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: Epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019;10(1):100–110, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.08.003>
25. Fowler Å., Forsman L., Eriksson M., Wickström R.: Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. *J. Pediatr.* 2013;163(2):555–560, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.037>
26. Das S., Basu A.: Viral infection and neural stem/progenitor cell's fate: implications in brain development and neurological disorders. *Neurochem. Int.* 2011;59(3):357–366, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.02.020>
27. Schmolck H., Maritz E., Kletzin I., Korinthenberg R.: Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European Tick-borne Encephalitis in children. *J. Child. Neurol.* 2005;20(6):500–508, <https://doi.org/10.1177/08830738050200060601>
28. Ullman H., Fowler A., Wickström R.: Increased working memory related fMRI signal in children following Tick Borne Encephalitis. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016;20(1):125–130, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.09.004>
29. Haglund M., Günther G.: Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 2003;21 Suppl. 1:S11–S18, [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00811-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00811-3)
30. Kaiser R.: Long-term prognosis of patients with primary myelitic manifestation of tick-borne encephalitis: a trend analysis covering 10 years. *Nervenarzt* 2011;82(8):1020–1025, <https://doi.org/10.1007/s00115-011-3254-2>
31. Adamski M., Lachowicz-Wawrzyniak A.: Następstwa kleszczowego zapalenia mózgu u chorych leczonych w oddziale obserwacyjno-zakaźnym szpitala powiatowego w Giżycku. *Przegl. Epidemiol.* 2003;57:271–274
32. Šmit R., Postma M.J.: The burden of tick-borne encephalitis in disability-adjusted life years (DALYs) for Slovenia. *PLoS One* 2015;10(12):e0144988, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144988>
33. Kaiser R.: Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift.*

- 2012;162(11–12):239–243, <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0105-0>
34. Poponnikova T.V.: Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006;296(Supl. 1):59–62, <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.01.023>
35. Lindquist L., Vapalahti O.: Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008;371(9627):1861–1871, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60800-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60800-4)
36. Engman M.L., Lindström K., Sallamba M., Hertz C., Sundberg B., Hansson M.E. i wsp.: One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012;31(6):570–574, <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31824f23c0>
37. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru [Internet]. Instytut, Warszawa 2019 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2019 r. oraz w porównywalnym okresie 2018 r. Adres: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2019/INF_19_12B.pdf
38. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru [Internet]. Instytut, Warszawa 2019 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku. Adres: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Ch_2018.pdf%0A
39. Stefanoff P., Siennicka J., Kaba J., Nowicki M., Ferenczi E., Gut W.: Identification of new endemic tick-borne encephalitis foci in Poland – a pilot seroprevalence study in selected regions. *Int J Med Microbiol.* 2008;298(Supl. 1):102–107, <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2008.04.002>
40. Stefanoff P., Zielicka-Hardy A., Hlebowicz M., Konior R., Lipowski D., Szenborn L. i wsp.: New endemic foci of tick-borne encephalitis (TBE) identified in districts where testing for TBE was not available before 2009 in Poland. *Parasit. Vectors* 2013;6:180, <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-180>
41. Mansfield K.L., Johnson N., Phipps L.P., Stephenson J.R., Fooks A.R., Solomon T.: Tick-borne encephalitis virus – A review of an emerging zoonosis. *J. Gen. Virol.* 2009;90(8):1781–1794, <https://doi.org/10.1099/vir.0.011437-0>
42. Markovinić L., Kosanović Ličina M.L., Tešić V., Vojvodić D., Vladušić Lucić I., Kniewald T. i wsp.: An outbreak of tick-borne encephalitis associated with raw goat milk and cheese consumption, Croatia, 2015. *Infection* 2016;44(5):661–665, <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0917-8>
43. World Health Organization [Internet]. Organization, Geneva 2011 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Adres: <https://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf?ua=1>
44. Robert Koch Institute [Internet]. Institute [cytowany 28 maja 2020]. *Epidemiologisches Bulletin. FSME: Risikogebiete in Deutschland (Stand: Mai 2013)*. Adres: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/18_13.pdf?__blob=publicationFile
45. Domanovic D., Giesecke J.: How to define an area where transmission of arthropod-borne disease is occurring? *Eurosurveillance* 2012;17(20):20171, <https://doi.org/10.2807/ese.17.20.20171-en>
46. Šmit R.: Cost-effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenian adults. *Vaccine* 2012;30(44):6301–6306, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.083>
47. Shedrawy J., Henriksson M., Hergens M.P., Askling H.H.: Estimating costs and health outcomes of publicly funded tick-borne encephalitis vaccination: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2018;36(50):7659–7665, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.086>
48. Bogovic P., Strle E.: Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J. Clin. Cases.* 2015;3(5):430–441, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>
49. Dobler G., Erber W., Schmitt H.-J. [red.]: *The TBE Book*. Global Health Press Pte Ltd, Singapur 2018
50. Andersson C.R., Vene S., Insulander M., Lindquist L., Lundkvist Å., Günther G.: Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2010;28(16):2827–2831, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.001>
51. Hansson K.E., Rosdahl A., Insulander M., Vene S., Lindquist L., Gredmark-Russ S. i wsp.: Tick-borne encephalitis vaccine failures: a 10-year retrospective study supporting the rationale for adding an extra priming dose in individuals starting at age 50 years. *Clin. Infect. Dis.* 2020;70(2):245–251, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz176>
52. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP [Internet]. Rejestry Medyczne [cytowany 6 kwietnia 2020]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Encepur Adults. Adres: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19267-c>
53. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP [Internet]. Rejestry Medyczne [cytowany 6 kwietnia 2020]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Encepur K. Adres: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=11043-c>
54. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP [Internet]. Rejestry Medyczne [cytowany 6 kwietnia 2020]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: FSME-IMMUN. Adres: <https://>

- pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=16072-c
55. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP [Internet]. Rejestry Medyczne [cytowany 6 kwietnia 2020]. Charakterystyka Produktu Leczniczego: FSME-IMMUN Junior. Adres: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=16076-c>
56. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia [Internet]. Dziennik, Warszawa 2019 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. Adres: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727
57. Stefanoff P., Rosinska M., Samuels S., White D.J., Morse D.L., Randolph S.E.: A national case-control study identifies human socio-economic status and activities as risk factors for tick-borne encephalitis in Poland. *PLoS One* 2012;7(9):e45511, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045511>
58. Król N., Obiegala A., Pfeffer M., Lonc E., Kiewra D.: Detection of selected pathogens in ticks collected from cats and dogs in the Wrocław Agglomeration, South-West Poland. *Parasit. Vectors* 2016;9(1):351, <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1632-0>
59. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia [Internet]. Dziennik, Warszawa 2005 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2005 r. w sprawie szkodliwych czynników biologicznych dla zdrowia w środowisku pracy oraz ochrony zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (DzU z 2005 r. nr 81, poz. 716). Adres: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727
60. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia [Internet]. Dziennik, Warszawa 2012 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 3 stycznia 2012 r. w sprawie wykazu rodzajów czynności zawodowych oraz zalecanych szczepień ochronnych wymaganych u pracowników, funkcjonariuszy, żołnierzy lub podwładnych podejmujących pracę, zatrudnionych lub wyznaczonych do wykonywania tych czynności. Adres: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727
61. Albinsson B., Vene S., Rombo L., Blomberg J., Lundkvist Å., Rönnberg B.: Distinction between serological responses following tick-borne encephalitis virus (Tbev) infection vs vaccination, Sweden 2017. *Eurosurveillance* 2018;23(3):17-00838, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.3.17-00838>
62. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru [Internet]. Instytut, Warszawa 2019 [cytowany 6 kwietnia 2020]. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Adres: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_5.pdf
63. Hansson M.E.A., Örvell C., Engman M.L., Wide K., Lindquist L., Liddefelt K.J. i wsp.: Tick-borne encephalitis in childhood rare or missed? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011;30(4):355-357, <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fe3b5a>
64. 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;174(4):449-458, <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2401-8>
65. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Centre, Stockholm 2019 [cytowany 6 kwietnia 2020]. ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Tick-borne encephalitis. Adres: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-tick-borne-encephalitis_0.pdf
66. Erber W., Schmitt H.-J.: Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9(4):768-777, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.007>