

Aspekty epidemiologiczno-kliniczne i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu

Sławomir A. Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Maciej Kondrusik,
Joanna M. Zajkowska, Sambor Grygorczuk, Renata Świerżbińska

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

STRESZCZENIE

W pracy omówiono dane epidemiologiczne, obraz kliniczny, leczenie oraz metody diagnostyczne kleszczowego zapalenia mózgu. Podkreślono, że mimo łagodnego przebiegu choroby u większości chorych, kleszczowe zapalenie mózgu obarczone jest ryzykiem wystąpienia u 25–50% pacjentów poważnych, trwałych powikłań neurologicznych, a także, często uchodzących uwadze lekarza praktyka, zaburzeń sfery psychicznej. Zwrócono uwagę na znaczenie działań zapobiegawczych, w tym szczególnie na skuteczność i bezpieczeństwo szczepień profilaktycznych.

Słowa kluczowe: kleszczowe zapalenie mózgu, wirus kleszczowego zapalenia mózgu, epidemiologia, klinika, leczenie, profilaktyka

Wstęp

Wirusy kleszczowego zapalenia mózgu (KZM), żółtej gorączki, japońskiego zapalenia mózgu, gorączki Zachodniego Nilu, *Denque* należące do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus* są przyczyną licznych zachorowań u osób na całym świecie.

Kleszczowe zapalenie mózgu po raz pierwszy opisał Schneider w 1931 roku, a w 1937 roku Zilber wykazał, że choroba jest przenoszona na ludzi przez kleszcze. Wirus KZM i blisko z nim związane antygenowo inne wirusy zostały wyizolowane na obszarach północnej Azji oraz środkowej i za-

chodniej Europy. Są one obecnie rejestrowane w 25 krajach europejskich i 7 azjatyckich [1, 2].

Właściwości wirusa kleszczowego zapalenia mózgu

Wirus KZM, według klasyfikacji Międzynarodowego Komitetu Systematyki Wirusów (*International Committee for Taxonomy of Viruses*), jest pojedynczym gatunkiem wirusa z trzema podtypami: dalekowschodnim (znanym wcześniej jako wirus rosyjskiego wiosenno-letniego zapalenia mózgu, *Russian Spring and Summer Encephalitis*), syberyjskim (wcześniej zachodnio-syberyjski) i zachodnio-europejskim (poprzednio wirus środkowo-europejskiego zapalenia mózgu, *Central European Encephalitis*) [1].

Wirion KZM mający średnicę około 50 nm zawiera jednopasmowy dodatni RNA, kodujący wszystkie białka wirusa w pojedynczej ramce odczytu (ORF, *open reading frame*) ograniczonej od końca 5' około 130 nukleotydami oraz od końca 3' około 400–700 nukleotydami, stanowiący region niepodlegający translacji. Pojedyncza ramka odczytu odpowiada za powstanie polipeptydu (ok. 3400 aminokwasów), który jest potranslacyjnie rozcinaany przez komórkowe i wirusowe proteazy na trzy białka strukturalne (C, E, M) i siedem białek niestrukturalnych (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). Białka strukturalne: białko M (8 kDa) i białko E (54 kDa) znajdują się w zewnętrznej, lipidowej osłonce wirusa, a zawarty wewnątrz nukleokapsyd składa się jedynie z pojedynczego białka C (11 kDa) i genomu RNA [3, 4].

Adres do korespondencji: dr hab. med. Sławomir A. Pancewicz
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
tel.: 0 85 74 09 519
e-mail: spancewicz@interia.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 1, 7-12
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

Białko E odgrywa decydującą rolę w cyklu życiowym wirusa. Bierze udział zarówno w wiązaniu wirusa z komórką gospodarza, umożliwiając w ten sposób jego wnikanie do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, jak i w uwalnianiu nukleokapsydu do cytoplazmy komórki. Posiada również właściwości antygenowe, odpowiada za aktywację odpowiedzi immunologicznej i produkcję swoistych przeciwciał. Znaczenie białka M w cyklu życiowym wirusa jest prawdopodobnie mniejsze. Jest formowane z większego prekursora (pre)M, który jest istotny dla gromadzenia się cząstek wirusa i ochrony białka E przed zmianami konformacyjnymi podczas dojrzewania i uwalniania cząstek wirusa [3]. Ekspresja białka (pre)M i E prowadzi samodzielnie do formowania się cząsteczek subwirusowych (RSP, *recombinant subviral particles*) posiadających wiele strukturalnych i funkcjonalnych właściwości zakaźnych cząsteczek wirusa, w tym błony lipidowej i białek powierzchniowych [4, 5]. Cząsteczki subwirusowe, które mogą być identyczne z RSP, były obserwowane w zmiennych ilościach podczas prawidłowej replikacji wirusa KZM w hodowlach komórkowych. Cząsteczka subwirusowa ma również właściwości immunogenne i indukuje powstanie ochronnej odpowiedzi immunologicznej [4, 5]. Struktura i funkcje białka C są mało poznane. Jest to małe białko, wykazujące mniejszą homologię pomiędzy różnymi gatunkami flawiwirusów niż pozostałe dwa białka, których przypuszczalną rolę jest udział w składaniu RNA wirusa [3].

Epidemiologia kleszczowego zapalenia mózgu

Kleszczowe zapalenie mózgu jest zakaźną, odzwierzęcą chorobą występującą w naturalnych ogniskach lub na obszarach endemicznych. W Polsce najbardziej poznanym (od lat 50. XX wieku), ale nadal czynnym ogniskiem endemicznego występowania wirusa KZM jest region Puszczy Białowieskiej. Cykl życiowy wirusa KZM w środowisku przebiega w odżywiających się krwią kleszczach, które są jego wektorami, i w dzikich kręgowcach. Chociaż wiele gatunków kleszczy jest zdolnych do przenoszenia wirusa, to jednak znaczącą rolę odgrywają jedynie kleszcze *Ixodes ricinus* w Europie oraz *Ixodes persulcatus* i *Haemophysalis concinna* w Rosji. Należy jednak podkreślić, że *I. persulcatus* występuje również w krajach nadbałtyckich (Łotwa i Estonia), jak również w niektórych rejonach Polski [1, 2].

Kleszcze *I. ricinus* należą do rodziny tarczowatych. Dorosłe samiczki mają długość 3–4 mm, natomiast samce — 2,5 mm. Cykl rozwojowy kleszczy

od stadium jaja, przez stadium larwy i nimfy do postaci dojrzałej trwa, w zależności od warunków zewnętrznych, 2–4 lata. Kleszcze w każdym stadium rozwoju muszą wysysać krew od kręgowca, aby móc się dalej rozwijać. W naturalnym ognisku liczebność kleszczy może być bardzo duża, co stwarza ogromne zagrożenie dla ludzi i populacji zwierzęcej. Odsetek zakażonych wirusem KZM kleszczy na terenach endemicznych w Europie waha się w granicach 0,5–5%, natomiast na niektórych obszarach Rosji sięga 40% [1, 2].

O obecności żywiciela informują kleszcze różne bodźce, między innymi: świetlne, ciepłe i zapachowe. Kleszcze są przyciągane przez biały kolor, ciepło, zapach kwasu mlekowego (obecnego np. w pocie). Typowymi miejscami ukłucia są: głowa (przede wszystkim na granicy włosów i karku), uszy, miejsca zgięcia dużych stawów, kończyny górne i dolne. Ślina kleszczy ma właściwości znieczulające, stąd ukłucie najczęściej nie zostaje zauważone [2].

Kleszcze zarażają się podczas pobierania krwi od zakażonego kręgowca. Możliwa jest również transmisja wirusa od kleszczy zakażonych do niezakażonych za pośrednictwem migrujących komórek skórnych kręgowca. Proces ten (nazywany *co-feeding*) zachodzi wówczas, gdy niezakażone kleszcze pobierające krew z kręgowca stykają się z odżywiającymi się w pobliżu zakażonymi kleszczami. Zjawisko to odgrywa bardzo ważną rolę, gdyż komórki te mogą być źródłem wirusa, nawet wtedy, gdy w organizmie kręgowca nie występuje układowa wiremia. Ponadto samica może przekazywać wirusa KZM na swoje potomstwo — jest to tak zwane zakażenie transstadialne i transowarialne [1, 2].

Do zakażenia człowieka dochodzi w wyniku ukłucia przez zakażone kleszcze. Drugim naturalnym sposobem zakażenia człowieka jest zakażenie drogą pokarmową po spożyciu niepasteryzowanego mleka koziego, owczego lub krowiego. Wirus KZM może być wyizolowany z mleka koziego nawet po 25 dniach od jego pobrania. Zakażone mogą być również produkty pochodzenia mlecznego, takie jak jogurty, sery i masło. Wirus KZM wykazuje odporność na zmiany kwasowości środowiska, zatem zakażenie na drodze pokarmowej możliwe jest przy kwasowości soku żołądkowego w zakresie pH 1,42–9,19. W żołądku człowieka zaraźliwość zakażonych pokarmów mlecznych utrzymuje się ponad 2 godziny po ich spożyciu. Natomiast pasteryzacja produktów mlecznych całkowicie zabezpiecza przed zakażeniem, ponieważ wirus KZM jest bardzo wrażliwy na zmiany temperatury [1, 2, 6].

Opisano również zakażenia laboratoryjne w wyniku przypadkowego zakłucia, zranienia oraz na drodze aerozolowej. Wirus KZM zachowuje swoją zjadliwość w powietrzu, w temperaturze pokojowej nawet przez około 6 godzin, co może być przyczyną zakażeń aerozolowych poprzez nabłonek węchowy [1, 2].

Wrażliwość na zakażenie jest powszechna, jednak w rejonach endemicznych 70–95% zakażeń osób przebiega subklinicznie lub całkowicie bezobjawowo. Ponieważ kleszcz pozostaje zakażony przez całe swoje życie, występowanie KZM u ludzi jest bezpośrednio związane z ich sezonową aktywnością. Zakażenia u ludzi występują w okresie od kwietnia do listopada, z dwoma szczytami zachorowań: wiosennym (czerwiec, lipiec) i jesiennym (wrzesień, październik). Sugeruje się związek między zmianą klimatu (ocieplenie) a zmianą w geograficznym rozmieszczeniu i liczbą kleszczy oraz zapadalnością na KZM. Jednak wyniki przeprowadzonych w Szwecji badań wykazują, iż obserwowany od 1984 roku wzrost zapadalności na KZM nastąpił niezależnie od ocieplenia klimatu, które rozpoczęło się dopiero w 1989 roku [1, 2, 6].

Patogeneza i obraz kliniczny kleszczowego zapalenia mózgu

Po zakażeniu wirus KZM rozprzestrzenia się w organizmie drogami limfatycznymi do komórek retikularnoendotelialnych w węzłach chłonnych, w których ulega namnożeniu. Następnie drogami limfatycznymi i drogą krwi dostaje do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Krążące limfocyty odgrywają niezależną rolę w rozprzestrzenianiu się wirusa w organizmie. Pierwszy, ostry okres choroby o niecharakterystycznych objawach koreluje z wiramią, a drugi z obecnością wirusa w OUN, w którym jego replikacja powoduje ostry stan zapalny opon i mózgu, objawiający się przekrwieniem, pojawieniem się krwawych wybroczyn, naciekiem zapalnym, martwicą komórek mikrogleju i dysfunkcją komórek. Zmiany zapalne lokalizują się głównie w okolicach okołokomorowych i w móżdżku. Zmiany martwicze obserwowane w KZM są podobne do zmian w niedokrwiennym uszkodzeniu mózgu. Uważa się, że indukcja i nadmierna generacja tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) może być jedną z głównych przyczyn uszkodzenia komórek OUN w przebiegu tego schorzenia [2, 7, 8].

Okres wylegania KZM wynosi od 4 do 28 dni, średnio 7–14 dni. Natomiast przy zakażeniu drogą pokarmową jest krótszy i trwa 3–4 dni. Charak-

terystryczny jest dwufazowy przebieg choroby obserwowany u 74–87% pacjentów. Pierwsza faza choroby charakteryzuje się nagłym początkiem, niecharakterystycznymi, grypopodobnymi objawami z towarzyszącą gorączką, bólami głowy oraz nudnościami i wymiotami. W badaniach laboratoryjnych w tym okresie można obserwować: leukopenię, trombocytopenię oraz wzrost stężenia albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ta faza choroby trwa zwykle 4 dni (1–8 dni). U około 13–26% zakażonych choroba kończy się na pierwszej fazie. Natomiast u pozostałych, zwykle po 8 dniach (1–33 dni) dobrego samopoczucia i braku jakichkolwiek objawów chorobowych, występuje druga faza KZM, tak zwana neurologiczna. Ponownie pojawiają się: gorączka sięgająca 40°C, silne bóle głowy, nudności, wymioty, objawy oponowe oraz bóle mięśni i stawów [1, 2, 6, 9–11]. W zależności od obrazu klinicznego wyróżnia się postacie:

- oponową, przebiegającą najłagodniej, z objawami typowymi dla limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Jest to najczęstsza postać KZM, obserwuje się ją u około 49% chorych. Przebiega z wysoką gorączką, silnymi bólami głowy, nudnościami, wymiotami oraz nadwrażliwością na światło. Objawy oponowe (sztywność karku, objawy Brudzkiego i Kerniga) są obecne najczęściej, chociaż zdarzają się przypadki przebiegające bez ich występowania. Wspomniane objawy utrzymują się od 7 do 14 dni i stopniowo ustępują;
- oponowo-mózgową, przebiegającą znacznie ciężiej, z cechami zapalenia mózgu, w której mogą wystąpić: ataksja, zaburzenia koncentracji, pamięci, nadmierna drażliwość, zaburzenia świadomości o różnym nasileniu (od spowolnienia lub zamroczenia do stanu śpiączkowego), a niekiedy porażenie nerwów czaszkowych i mięśni oddechowych;
- oponowo-mózgowo-rdzeniową, postać najcięższą, występującą u około 10% chorych i przebiegającą z cechami uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego i wiotkim porażeniem kończyn. Częściej niedowład dotyczy kończyn górnych niż dolnych, obserwuje się również porażenie czterokończynowe. Objawy ustępują powoli, często nie cofają się całkowicie. U części chorych może wystąpić porażenie mięśni oka, atonia pęcherza moczowego, a w najcięższych przypadkach porażenie mięśni oddechowych. Zajęcie rdzenia przedłużonego oraz pnia mózgu znacznie pogarsza rokowanie, wymaga stosowania oddychania zastępczego z powodu porażenia

ośrodka oddechowego. Śmierć następuje zwykle w 5.–7. dobie od wystąpienia objawów neurologicznych i często jest następstwem wystąpienia zespołu opuszkowego i rozległego obrzęku mózgu;

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i korzeni nerwowych (*meningoencephaloradiculitis*) przebiegające z objawami oponowymi, objawami ogniskowego uszkodzenia OUN oraz korzeni nerwowych i nerwów obwodowych. Najczęściej dochodzi do uszkodzenia splotu barkowego, z niedowładem kończyny górnej. Postać ta występuje rzadko, a niedowład cofa się powoli i nie zawsze ustępuje całkowicie [1, 2, 6, 9–11].

Śmiertelność z powodu KZM wynosi do 5% i według Haglunda i wsp. oraz Schmutzharda i wsp. [1, 2, 6, 9, 12, 13] to właśnie KZM jest jedną z ważniejszych przyczyn śmiertelności w Europie.

Mimo że w większości przypadków KZM przebiega łagodnie, to jednak jest obarczone ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań u 25–50% chorych [1, 2, 6, 12, 13]. Ciężkość przebiegu choroby i ryzyko wystąpienia trwałych powikłań według Haglunda i wsp. wzrasta wraz z wiekiem chorych [12]. Na ryzyko wystąpienia powikłań mają również wpływ: wystąpienie w ostrym okresie choroby zaburzeń świadomości, zaburzeń wentylacji — konieczność stosowania oddechu wspomaganego, porażenia, znacznego uszkodzenia bariery krew–płyn mózgowo-rdzeniowy i pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym przekraczającej 300 komórek/ μ l, jak również nieprawidłowości w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu. Haglund i wsp. [12] obserwowali trwałe objawy niedowładu u 2–11% osób, które wyzdrowiały, trwałe uszkodzenie słuchu u 7–14%, a zaburzenia funkcji mózdzku u 24%. Jeżyna i wsp. [6] rejestrowali uszkodzenia neurologiczne w okresie od roku do 5 lat po przebyciu KZM u 25,2% pacjentów w wieku 11–49 lat. Najczęściej były to: porażenie nerwu VIII, zespoły mózdkowe i uszkodzenie splotu barkowego.

Spośród poważnych powikłań KZM, często jednak uchodzących uwadze lekarza praktyka, wymienia się zaburzenia sfery psychicznej. Hermanowska-Szpakowicz i wsp. wykazali, że przebycie KZM często pozostawia poważne zaburzenia w zakresie sfery psychicznej, przede wszystkim depresyjne, a ponadto usposabia do wystąpienia otępienia. Często u wyleczonych osób obserwuje się również nadmierną pobudliwość nerwową, drażliwość, zaburzenia snu, zaburzenia pamięci i koncentracji czy

charakteropatię. Zaburzenia sfery psychicznej, występujące nawet 5 lat po przebyciu choroby, powodują poważne pogorszenie zawodowego i społecznego funkcjonowania chorych po KZM [14].

Diagnostyka kleszczowego zapalenia mózgu

W diagnostyce KZM możliwe jest wyizolowanie wirusa KZM z surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego (hodowla na liniach komórkowych Vero, BHK-21, PK, RH lub na mózgach mysich). Genom wirusa może być wykazany metodą RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) zarówno w surowicy krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym w ostrej fazie choroby. Jednak metody te mają małe znaczenie w diagnostyce klinicznej, gdyż pacjenci zgłaszają się do lekarza najczęściej w drugiej fazie choroby, wtedy, gdy wirus KZM nie jest już obecny w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym [1]. Dlatego podstawą rutynowej diagnostyki KZM jest stwierdzenie za pomocą metody ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay test*) swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi KZM w klasie IgM i/lub IgG, w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. W okresie wylegania i w pierwszej, niecharakterystycznej fazie choroby nie stwierdza się obecności przeciwciał w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym. W takim przypadku badanie należy wykonać ponownie po upływie 1–2 tygodni. Zazwyczaj jednak chorzy są hospitalizowani w drugiej, tak zwanej neurologicznej fazie choroby, wtedy, gdy w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym zaczynają się pojawiać przeciwciała. Przeciwciała IgM osiągają maksymalne stężenie w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym około 4.–5. tygodnia choroby, a następnie zaczynają zanikać. Jedynie w nielicznych przypadkach można je wykazać po czasie dłuższym niż 10 miesięcy od początku choroby. Natomiast przeciwciała w klasie IgG osiągają maksymalne stężenia około 5.–6. tygodnia choroby i pozostają obecne w surowicy krwi przez około 10 lat, zapewniając w tym czasie trwałą odporność. Słaba odpowiedź immunologiczna, przejawiająca się niskim mianem przeciwciał w surowicy krwi i brakiem wzrostu ich stężenia w miarę rozwoju choroby oraz niska ich wewnątrzoponowa produkcja korelują z ciężkością przebiegu choroby. Na osłabienie odpowiedzi immunologicznej i ciężkość przebiegu KZM wpływają również: współistnienie innych zakażeń (m.in. koinfekcja *Borrelia burgdorferi*, *Erlichia sp.*), przebyte lub obecne ciężkie choroby ogólnoustrojowe, jak również wiek chorych [1, 2].

Leczenie i profilaktyka kleszczowego zapalenia mózgu

Obecnie nie ma żadnych leków wykazujących skuteczność w zakażeniu flawiwirusami. Leczenie KZM polega na stosowaniu leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, zmniejszających ciśnienie wewnątrzczaszkowe (20-procentowy mannitol), a w ciężkich przypadkach również kortykosteroidów (Dexaven). Stąd najważniejszym zadaniem jest zapobieganie zakażeniu wirusem KZM poprzez unikanie ukłucia przez kleszcze (stosowanie repelentów), a przede wszystkim poprzez szczepienia uodparniające. Aktualnie w Europie stosuje się dwie szczepionki przygotowane z izolowanych europejskich szczepów wirusa KZM: najpowszechniej stosowaną w Europie i w Polsce szczepionkę FSME-INJECT (firmy Baxter AG, Wiedeń, Austria) i szczepionkę Encepur (firmy Chiron-Behring, Marburg, Niemcy). Szczepienie podstawowe składa się z dwóch dawek szczepionki podawanych w odstępie miesiąca i trzeciej dawki podawanej po roku. Dawki przypominające zalecane są co 3–5 lat, co pozwala na uzyskanie odporności u 96–98% szczepionych. Istnieje również tak zwany schemat przyspieszony, pozwalający na uzyskanie trwałej odporności, a składający się z dawek podawanych w dniach 0, 7 i 21, a następnie po roku. Aktualnie stosuje się również dwie szczepionki dla dzieci (nie dostępne na rynku polskim) zawierające połowę ze stosowanej u dorosłych dawki wirusa KZM: FSME IMMUN Junior (Baxter) i Encepur Kinder (Chiron Behring). Choć obie te szczepionki są przygotowywane ze szczepów europejskich, wykazują skuteczność przeciwko wszystkim trzem podtypom wirusa KZM [1, 2].

Szczepionki przeciwko KZM są skuteczne, bezpieczne, a ich użycie praktycznie nie jest obciążone powikłaniami. Powszechne stosowanie szczepień uodparniających w Austrii spowodowało istotny spadek zapadalności na KZM [1]. Również wyniki badań zespołu Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku prowadzone w ostatnich latach wskazują na zmiany w epidemiologii KZM wśród mieszkańców północno-wschodniej Polski. Jeżyna i wsp. [6] w 1984 roku zaobserwowali, że spośród 215 chorych na KZM aż 40 (18,6%) było pracownikami leśnictwa. Z kolei Pancewicz i wsp. [9], analizując zachorowania na KZM w 1993 roku na tym samym obszarze, wykazali, że pacjenci zawodowo związani z lasem stanowili 8,1% chorych, a Hermanowska-Szpakowicz i wsp. w 1997 roku zarejestrowali, że spośród 199 chorych tylko 6% stanowili pra-

cownicy leśnictwa [10]. Wyniki ostatnich badań pochodzących z 2002 roku wskazują, że wśród hospitalizowanych w klinice chorych z rozpoznaniem KZM nie było pracowników nadleśnictw z terenu województwa podlaskiego [11]. Tę zmianę w epidemiologii choroby można wiązać z powszechnym prowadzeniem szczepień w Polsce od 1993 roku. Od tego roku wszyscy pracownicy nadleśnictw z terenu północno-wschodniej Polski przechodzą systematyczne szczepienia uodparniające.

Przedstawione dane z piśmiennictwa jednoznacznie wskazują, że KZM jest chorobą, której nie można bagatelizować, mogącą powodować trwałe, poważne powikłania, wymagającą działań zapobiegawczych, szczególnie na terenach jej endemicznego występowania. Europejska Grupa Doradcza (EAG, *European Advisory Group*) dla rozszerzonego programu szczepień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), odnotowała rosnące znaczenie KZM w regionie europejskim, jako publicznego problemu zdrowotnego we wczesnych latach 90. XX wieku i zaleciła, aby kraje w których występuje ono endemicznie, podjęły wysiłki w celu zwiększenia zainteresowania społeczeństwa i służby zdrowia tą chorobą. Jednocześnie każdy kraj powinien zidentyfikować obszary o wysokim ryzyku i określić zalecenia dotyczące selektywnego użycia szczepionki przeciw KZM [15].

PIŚMIENNICTWO

1. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M. i wsp. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004; 10: 1040–1055.
2. Hermanowska-Szpakowicz T. (red.). *Kleszczowe zapalenie mózgu*. Białystok 1996.
3. Heinz F.X., Allison S.L. The machinery for flavivirus fusion with host cell membranes. *Curr. Opin. Microbiol.* 2001; 4: 450–455.
4. Ferlenghi I., Clarke M., Ruttan T. i wsp. Molecular organization of a recombinant subviral particle from tick-borne encephalitis virus. *Mol. Cell* 2001; 7: 593–602.
5. Heinz F.X., Allison S.L., Stiasny K. i wsp. Recombinant and virion-derived soluble and particulate immunogens for vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 1995; 13: 1636–1642.
6. Jeżyna C., Zajac W., Ciesielski T., Pancewicz S. Epidemiologische und klinische Untersuchungen von Kranken mit Zecken-Enzephalitis aus Nord-Ostpolen. *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B.* 1984; 178: 510–521.
7. Kreil T.R., Eibl M.M. Nitric oxide and viral replication: NO antiviral activity against flavivirus in vitro and evidence for contribution to pathogenesis in experimental infection in vivo. *Virology* 1996; 219: 304–306.
8. Zinoviev A.S., Konev V.P., Kvetkova E.A. i wsp. Morphogenesis of tick-borne encephalitis in the light of new data of the virus replication. *Ark. Patol.* 1996; 6: 25–28.
9. Pancewicz S.A., Hermanowska-Szpakowicz T., Biedzińska T. Analiza epidemiologiczna kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (KZM) w 1993 roku na terenie województwa białostockiego. *Przegl. Epidemiol.* 1994; 48: 467–473.
10. Hermanowska-Szpakowicz T., Pancewicz S.A., Kondrusik M. i wsp. Select aspects of tick-borne encephalitis in North-Eastern Poland. *Acta Med. Lituanica* 1997; 1: 22–25.
11. Grygorczuk S., Mierzyńska D., Zdrodowska A. i wsp. Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997–2001: A Retrospective Study. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002; 34: 904–909.
12. Haglund M., Forsgren M., Lindh G. i wsp. A 10-year follow-up of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature.

- Need for vaccination strategy. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28: 217–224.
13. Schmutzhard E., Stanek G., Pleschette M. i wsp. Infections following tick-bites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis — a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection* 1988; 16: 269–272.
14. Hermanowska-Szapkowicz T., Pancewicz S., Szulc A., Popławska R. Zaburzenia psychiczne w następstwie kleszczowego zapalenia mózgu (KZM). *Psychiatria Polska* 1997; 31: 223–230.
15. Gałązka A., Magdzik W. Sprawozdanie z XV spotkania Europejskiej Grupy Doradczej (*European Advisory Group*) dla rozszerzonego programu szczepień (EPI) WHO, Warszawa 9–10 listopada 1998. *Przeł. Epidemiol.* 1998; 52: 517–519.