

Доц. Ива Христова,¹ проф. Иван Диков,²

г-р Любена Андонова,³ Евгения Тасева,¹

г-р Николай Кълвачев,¹ г-р Шакила Попал,²

г-р Рени Михайлова,² г-р Мария Пишмишева,⁴

г-р Иван Балтаджиев,⁵ г-р Мария Славова,³

доц. Камен Плочев²

¹Национален център по зразни и паразитни болести

²Военно-медицинска академия, Клиника

по инфекциозни, паразитни и тропически болести

³СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ ЕАД, София

⁴МБАЛ – Пазарджик

⁵УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив

Четири случая на кърлежов енцефалит в България

Резюме

Кърлежовият енцефалит е арбовирусен менингоенцефалит, който почти не се познава у нас. Модернизирането на лабораторния диагностичен подход позволи насочено откриване на болни. Представяме накратко клиничните и лабораторни особености на установени от нас 4 лабораторно потвърдени случаи на кърлежов енцефалит през последните 2 години. При първия пациент заболяването протече с продължителен фебрилитет при минимална неврологична симптоматика. При втория случай беше налице остър менингоенцефалит с бифазно протичане. При третия пациент активна туберкулоза усложни хода на кърлежовия енцефалит. Четвъртият случай беше на остро настъпила невроинфекция със задълбочаваща се симптоматика и ликворни промени, характерни за протрирано протичащ серозен менингит. Независимо че страната ни не е ендемичен район за тази инфекция, не трябва да се пренебрегва възможността да се касае именно за кърлежов енцефалит при пациенти с прояви на вирусен менингит.

Ключови думи: кърлежов енцефалит, вирусен менингит, ликвор.

Four cases of Tick-borne encephalitis in Bulgaria

Iva Hristova,¹ Ivan Dikov,² Lubena Andonova,³ Evgenia Taseva,¹ Nikolay Kalvatchev,¹ Shaila Popal,² Remy Михайлова,² Maria Pishmisheva,⁴ Ivan Baltadjiev,⁵ Maria Slavova,³ Kamen Plochev²

¹National Center of Infectious and Parasitic Diseases

²Department of Infectious diseases, epidemiology and tropical medicine, Medical University, Military Medical Academy

³SHIPD „Prof. Ivan Kirov“, Sofia

⁴МРНАН-Пазарджик

⁵University Hospital “St. George”

Abstract

Tick borne encephalitis is arboviral meningoencephalitis that is almost unknown in our country. Progress in laboratory approach allowed detection of patients. Here we describe briefly clinical and laboratory features of 4 laboratory confirmed cases of tick borne encephalitis for the last 2 years. The first case presented with long lasting fever and minimal neurological manifestation. The second case presented as acute meningoencephalitis in two phases. The third case was complicated by ongoing active tuberculosis. The fourth patient manifested as an acute neuroinfection with worsening symptoms and CSF findings, typical for subacute viral meningitis. Despite that tick borne encephalitis is not endemic in Bulgaria, physicians should be aware of this infection in patients with manifestations of viral meningitis.

Key words: Tick-borne encephalitis, viral meningitis, CSF.

Кърлежовият енцефалит е арбовирусен менингоенцефалит, описан за пръв път през 1935 г. във Владивосток. Етиологичен агент е вирусът на кърлежовия енцефалит, който спада към групата на предаваните с кърлежи вируси в род Flavivirus на сем. Flaviviridae. Към същия род, но в групата на предаваните с комари вируси, спада вирусът на Западно-Нилската треска.

Известни са три субтипа на вируса на кърлежовия енцефалит – Далектоизточен, Сибирски и Европейски. Заболяването е разпространено в Централна и Северна Европа, Русия (Сибир и Далечния Изток) и Средна Азия. Кърлежовият енцефалит е най-честата арбовирусна инфекция в Европа. Годишно само в Европа се регистрират по 5–6 000 случая през последните години.^{1,2}

Кърлежовият енцефалит е природно-огнищна инфекция. Болният човек не се явява източник на зараза за околните. Естествен резервоар на вирусите в природата са различни видове гръбначни животни и иксодовите кърлежи – *Ixodes persulcatus* в източна Русия; *Ixodes ricinus* в останалата част на Русия и Европа. Вирусът се предава на хората чрез ухапване от заразен кърлеж или чрез консумацията най-често на сурово козе мляко.³

България не е ендемичен район за кърлежов енцефалит. Описани са единични заболявания, първите от 1953 г.⁴ Отделни заболявания при хора са описани през 1961 г.,⁵ 1966 г.⁶ и 2006 г.⁷ Заболяването почти не се познава у нас. Свързва се с консумацията на сурово козе мляко.

Модернизирането на лабораторния диагностичен подход позволи насочено откриване на болни с кърлежов енцефалит в България. Въвеждането на ELISA разшири диагностичния обхват. Трябва да се има предвид, че при кърлежовия енцефалит значението на надеждната серологична диагностика е много голямо, тъй като специфичните антитела се появяват рано, още в първите 5–6 дни след изявата на клиничната симптоматика.

По-долу представяме накратко най-характерните клинични и лабораторни особености на 4 установени от нас лабораторно потвърдени случаи на кърлежов енцефалит през последните 2 години.

Пациент 1.

Фебрилно заболяване с леко изразена неврологична симптоматика. Мъж на 22 години, заболял остро на 25 май 2009 г. с фебрилитет, еднократно повръщане и неустойчива дефекация. Имал болки по мускулите, агинамия, болки в очните ябълки и главоболие, което се засилило през следващите дни. Появил се и обрив по гърдите. На 28 май постъпва в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ в София.

От прегледа се установява, че пациентът е фебрилен – 39°C, в средно увредено общо състояние, с макулопапулозен обрив по гръдния кош, хиперемирани конюнктиви и гърло. Неврологичният статус показва леко изразена вратна ригидност и липсващи симптоми на Керниг и Брудзински.

Пациентът не съобщава за ухапване от кърлеж, но не отрича подобна възможност, тъй като работи в заведение с градина в кв. Бояна.

Работната диагноза при приемането е мозъчен оток, остра вирусна инфекция.

Главоболието се задържа в рамките на 4 дни. Поради липсата на изразен менингоорадикуларен синдром и небедителната неврологична симптоматика не е извършена лумбална пункция. До 10 ден от хоспитализацията пациентът поддържа фебрилитет до 38.8 °C.

Всички изследвания от клиничната лаборатория, включително показателите за възпалителна активност, са в референтните стойности. Серологичните изследвания за Марсилска треска, Ку треска и инфекциозна монукулеоза са отрицателни. Няма патологични находки

от графията на белите дробове и ехографията на коремните органи. Силно положително обаче беше серологичното изследване с ELISA за антитела срещу вируса на кърлежовия енцефалит. При норма до 12 IU, при болния бяха доказани IgM антитела в първата серумна проба в нива 121.45 IU, а във втората проба в нива 40.5 IU.

Пациентът е изписан след настъпило пълно клинично възстановяване. На контролния клиничен преглед до 30-ия ден от изписването не са установени отклонения в неврологичния статус.

Пациент 2.

Болна с остър менингоенцефалит с бифазно протичане. Жена на 44 г. заболяла остро с повишена температура, обща отпадналост, силно главоболие, гагене и двукратно повръщане около 15 октомври 2010 г. На следващия ден се прибавило двойно виждане при поглед във всички посоки. В края на м. август болната е била на излет в Ботевградско, но не знае да е ухапвана от кърлеж.

Постъпва в Клиниката по инфекциозни болести на ВВМА на 18 октомври в увредено общо състояние, фебрилна – 38°C, но контактна и адекватна. От неврологичния статус – изразен менинго-радикуларен синдром, вратна ригидност, положителни симптоми на Керниг и Брудзински, положителен симптом на Бабински вгясно и вляво и пареза на п. abducens вляво.

Лабораторните изследвания показват анемия – хемоглобин 102–114 g/l, левкоцитоза – до 14.9x10⁹ g/l с полинуклеоза и лимфопения, ускорена СУЕ – 110–120 mm/h. Направена е лумбална пункция. Изследването на ликвора показва повишение на общия белтък – 1.69 g/l; глюкоза 1.5 mmol/l; левкоцити 659x10⁶/l (Ly 60%).

Микробиологичните изследвания на гърлен и носен секрет, хемокултура и урокултура не дават растеж. Серологичните изследвания за Марсилска треска, херпес симплекс вирус, HIV, грип са отрицателни. С ELISA се откриват IgM антитела срещу *Borrelia burgdorferi* в серума, но не и в ликвора, специфичността им обаче не се потвърждава с имуноблот. Откриват се антитела в сигнификантни стойности срещу вируса на кърлежовия енцефалит – 4.5 IU (положителни резултати над 1.1 IU) и в по-ниски стойности срещу вируса на Западно-нилската треска – 1.5 IU (референтни стойности над 1.1 IU). Минимално повишените антитела срещу вируса на Западно-нилската треска могат да се свържат с кръстосана реактивност предвид факта, че вирусите на кърлежовия енцефалит и Западно-Нилската треска са от едно вирусно семейство и пригежават общи антигенни детерминанти.

Започнато е лечение с амикацин, цефтриаксон, дексаметазон. Състоянието на болната постепенно се подобрява, става афебрилна без главоболие и гагене.

На 8 ден от хоспитализацията болната внезапно се влошава, става много объркана с лекостепенна моторна афазия. Отново се появява симптомът на Бабински

вяло. Това състояние продължава 3–4 дни, след което настъпва пълно клинично подобрение. На 5 ноември болната е изписана клинично здрава.

Пациент 3.

Смесена инфекция на вирусен менингоенцефалит с туберкулоза. 16-годишно момиче постъпва в болницата на гр. Велинград на 13 април 2009 г. с фебрилитет – до 40°C, главоболие, вратна ригидност, хиперемизирано гърло, гадене и повръщане. Не съобщава за ухапване от кърлеж, но и не го изключва при пребиваването си в горите наоколо.

Първоначалната диагноза е вирусен менингит. Направена е лумбална пункция на 14 април. Ликворът е с левкоцити – $160 \times 10^6/l$, от които 75% неутрофили, белтъкът е 1.25 g/l, нивото на глюкозата е нормално. Липсва бактериален растеж от микробиологичното изследване на ликвора.

Пациентката е преместена в София. Ликворната проба от 22 април вече изтича под налягане, левкоцитите в нея са $400 \times 10^6/l$, от които 65% лимфоцити, белтъкът е 1.0 g/l, а нивото на глюкозата е нормално. Пациентката е с патологични рефлексии и изпада в дълбока кома. На 29 април е взета и трета ликворна проба, която е мътна, изтича под високо налягане, левкоцитите са $1560 \times 10^6/l$ (Ly70%), белтъкът е 4.49 g/l, а глюкозата – 1.44 g/l. От тази проба се изолира *Mycobacterium tuberculosis*. В същия ден обаче заболяването завършва с фатален изход. Още в първата серумна проба се доказват IgM антитела срещу вируса на кърлежовия енцефалит с ELISA и ИФТ, както и генома на самия вирус с RT-PCR. Не са открити антитела срещу вируса на Западно-Нилската треска и *Borrelia burgdorferi*.

Пациент 4.

Протрахирано протичащ серозен менингит. Мъж на 21 г. постъпва на 11 септември 2009 г. в Клиниката по инфекциозни болести на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив с гатураци от 5–6 дни оплаквания от фебрилитет, главоболие, гадене и многократни повръщания, болки в мускулите и ставите, отпадналост. Болният е в увредено състояние, интоксикаран, с хиперемизирани конюнктиви и разгърнат синдром на менинго-радикулерно гразнене: вратна ригидност, симптоми на Керниг и Бруззински – положителни. Пациентът живее в селище с висок риск за ухапване от кърлежи.

Лабораторното изследване открива левкоцитоза – $15 \times 10^9/l$, нормални стойности на глюкозата и чернодробните ензими (ASAT и ALAT). При направената лумбална пункция ликворът изтича под налягане и има следната ха-

рактеристика: клетки $310 \times 10^6/l$ (Ly82%), протеини 0.56 g/l, нормално ниво на глюкозата (3.8 mmol/l). В продължение на седмица състоянието на пациента се влошава, интоксикацията се засилва, оплаква се от пристъпно главоболие и от време на време е дезориентиран. Новата ликворограма отразява това, като клетките нарастват до $442 \times 10^6/l$ (Ly90%), протеиноразията стига до 1.34 g/l, а глюкозата остава в нормални граници. Впоследствие състоянието на болния постепенно се подобрява, но дори в края на едномесечния престой в клиниката цитозата в ликвора, макар и минимална, превишава нормата.

Микробиологичното изследване на ликворната проба не открива бактерии. Компютърната томография със спирално мултидетекторно сканиране не открива промени в мозъчните структури.

В серумната проба при постъпването в болницата се доказват IgM антитела срещу вируса на кърлежовия енцефалит с ELISA и имунофлуоресцентен тест (ИФТ). Не са открити антитела срещу вируса на Западно-Нилската треска и *Borrelia burgdorferi*.

На фона на лечение с противооточна, имунобиологична и превантивно приложена на фона на кортикостероиди антибиотична терапия, състоянието на пациент прогресивно се подобрява и е изписан с клинично подобрение.

Описаните 4 случая представят различни прояви на инфекцията с вируса на кърлежовия енцефалит. При първия пациент протичането е с продължителен фебрилитет и обривен синдром при минимална неврологична симптоматика. При втория случай е налице остър менингоенцефалит с бифазно протичане. При третия пациент туберкулоза усложни хода на кърлежовия енцефалит и доведе до летален изход. Четвъртият случай е на остро настъпила невроинфекция със задълбочаваща се симптоматика и ликворни промени, характерни за протрахирано протичащ серозен менингит.

Кърлежовият енцефалит, причинен от Европейския субтип на вируса, е заболяване, което при основната част (до 90%) от болните протича малосимптомно или безсимптомно. При не повече от 10% от заболялите е налице само фебрилна реакция и неспецифични прояви на токсико-инфекциозен синдром, поради което и най-често не се диагностицира. По-малко от 1% от заболялите развиват неврологична симптоматика – менингит или менинго-енцефалит, които трябва да насочат вниманието и към възможна диагноза кърлежов енцефалит, дори и при липса на анамнеза за ухапване от кърлеж. Независимо, че страната ни не е ендемичен район за тази инфекция, не трябва да се пренебрегва възможността да се касае именно за кърлежов енцефалит при пациенти с прояви на вирусен менингит.

Литература:

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Christie L. The global burden of bacterial and viral zoonotic infections. <i>Clin Microb Inf</i> 17, 2011; | 2. Suss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. <i>Eurosurveillance</i> 13, 2008; pii 8916. | Takacs M, Berencsi G. Tick-borne encephalitis outbreak in Hungary due to consumption of raw goat milk. <i>J Virol Methods</i> 163, 2010; 481–5. |
| | 3. Balogh Z, Ferenczi E, Szeles K, Stefanoff P, Gut W, Szomor KN, | |

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.