

Puukentsefaliidi kliinilist kulgu ennustavad tegurid: kas koos suurenenud levimusega ka raskem kulg

Beatrice Marlene Metsaorg¹, Pille Taba^{2,3}

Eesti Arst 2024;
103(11):548–557

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
03.09.2024
Avaldatud internetis:
22.11.2024

¹ TÜ meditsiinideaduste valdkonna üliõpilane,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik
³ Tartu Ülikooli Kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Beatrice Marlene Metsaorg
beatrice.metsaorg@gmail.com

Võtmesõnad:
puukentsefaliit, puukentsefaliidi viirus, meningiit, meningoentsefaliit, meningoentsefalomüeliit, arboviirus, vektornakkus, vaksineerimine

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Alates 2017. aastast on puukentsefaliidi (PE) juhtude arv Euroopas tõusuteel. 2023. aastal registreeriti Eestis rekordarv PE surmajuhumeid (7 juhtu, 3,3%) ja viimase 12 aasta rekordarv juhte (15,6 / 100 000 kohta). Enamik nakatumistest kulgeb asümptomaatilisel, sümptomaatilistel patsientidel võib areneda meningiit, harvem meningoentsefaliit ja meningoentsefalomüeliit. Ligi pooltel patsientidel jäävad tervenedes jääknähud. Haiguse rasket kulgu ennustavad tegurid on kõrge vanus, meessugu, kaasuvad haigused (hüpertensioon), immuunpuudulikkus, haiguse monofaasiline kulg ja madal seerumi IgG tase haiguse alguses. PE-spetsiifiline ravi puudub ja parimaks ennetavaks meetmeks on PE-vastane vaksineerimine. 2023. aastal jõudis kliinikumi 50 PEga patsienti, kellest 42 vajas haiglaravi, sh esines mitmeid raske neuroloogilise leiuga patsiente. Viit sellist raske kuluga haiguslugu analüüsid leiti, et kõigil esines vähemalt üks haiguse rasket kulgu ennustav tegur.

Puukentsefaliit (PE) on olulise tähtsusega kesknärvisüsteemi infektsioon, mille põhjustaja on puukentsefaliidiviirus (TBEV, *tick-borne encephalitis virus*) (1). PE-juhtude arv on Euroopas tõusuteel, olles viimase 30 aastaga suurenenud peaaegu neli korda (2). TBEV levib puukide kaudu endemaalilisel Baltikumis, Kesk-Euroopas, Skandinaavias, Venemaal ja Ida-Aasias, ent puukide levikuala on seoses soosivate ökoloogiliste ja kliimaatiliste teguritega laienemas (3, 4).

Kuigi 2/3 nakatumisi kulgeb asümptomaatilisel, võib sümptomite esinemisel umbes 50%-l kujuneda meningiit, 40%-l entsefaliit ja 10%-l müeliit ning 50%-l järgnev postentsefaliitiline sündroom (5). Harvematel juhtudel võib haigus lõppeda surmaga (1–2% Euroopa alatüübi (TBEV-Eu) puhul) (1).

Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel on Eestis püsinud haigestumine PEsse stabiilne ning ajavahemikul 2011–2021 olnud langustrendis (6). Samas on viimasel paaril aastal registreeritud juhtude arv taas suurenenud. 2023. aastal registreeriti viimase 12 aasta suurim juhtude arv (6), ning kuigi juhtude arv näitas mõningast kasvu ka juba 2022. aastal, suri puukent-

sefaliiti 2023. aastal varasemate aastatega võrreldes enam haigestunuid ehk 7 inimest (3,3%) (surmapõhjuste register, isiklik vestlus, 2024). Riigis suurenenud registreeeritud PE-juhtude ja surmade arvu taustal jõudis 2023. aastal kliinikumi ravile 50 PE diagnoosiga patsienti, kellest omakorda vajas statsionaarset ravi 42 haiget, kelle intensiivravi kestis keskmiselt 3,8 päeva (TÜ Kliinikumi analüüsi- ja kvaliteediteenistus, andmepäring, 2024).

Tõusutrendi näitavate PE-juhtude valguses on oluline teada selle haiguse rasket kulgu (teadvushäired, halvatus, epileptilised hood, tserebellaarne sündroom) ning jääknähtude teket soodustavaid tegureid ja võimalikke kliinilisi nähte.

Artiklis on antud ülevaade PEst, kesken-dudes TBEV üha laieneva leviku põhjustele ja raske kuluga kulgeva PE riskiteguritele. Ülevaade on antud ka viiest 2023. aastal kliinikumi ravile jõudnud raske neuroloogilise leiuga PE haigusjuhust, millest üks lõppes surmaga.

EPIDEMIOLOGIA

Alates 2012. aastast on PE Euroopa Majanduspiirkonnas märkimisväärseks haiguseks

(notifiable disease), mis tähendab, et riikidel on kohustus jälgida ja teavitada PE-juhtumest haiguste ennetamise ja tõrje Euroopa keskust (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC). ECDC andmetel oli kuni 2017. aastani PE-juhtude arv stabiilne koos mõningaste eelduspäraste sesoonsete kõikumistega, ent alates 2017. aastast on Euroopas raporteeritud PE-juhtude arv olnud järk-järgult tõusuteel. Enim haigestunud on 45–64aastaste meeste hulgas (7).

Eesti kuulub TBEV kõrgendeemiliste (high-endemic) piirkondade hulka, mille kriteeriumiks on 5 või enam haigusjuhtu aastas 100 000 inimese kohta. Kõrgendeemilisi piirkondi leidis 2020. aasta seisuga 10 Euroopa riigis (8). 2022. aastal teatasid Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriigid 3432 PE-juhtumist. Enim juhtumeid 100 000 inimese kohta esines 2022. aastal Leedus (13,4), Eestis (10,5), Tšehhis (6,7) ja Sloveenias (5,9). 2021. aastal olid TBEV kõrge endeemilise levikuga riigid lisaks ka Läti (11,7) ja Rootsi (5,1) (9). Näiteks leiti Rootsis 2012. aasta uuringus, et alates 1980. aastast on PE-juhtude arv 10 korda suurenenud (10).

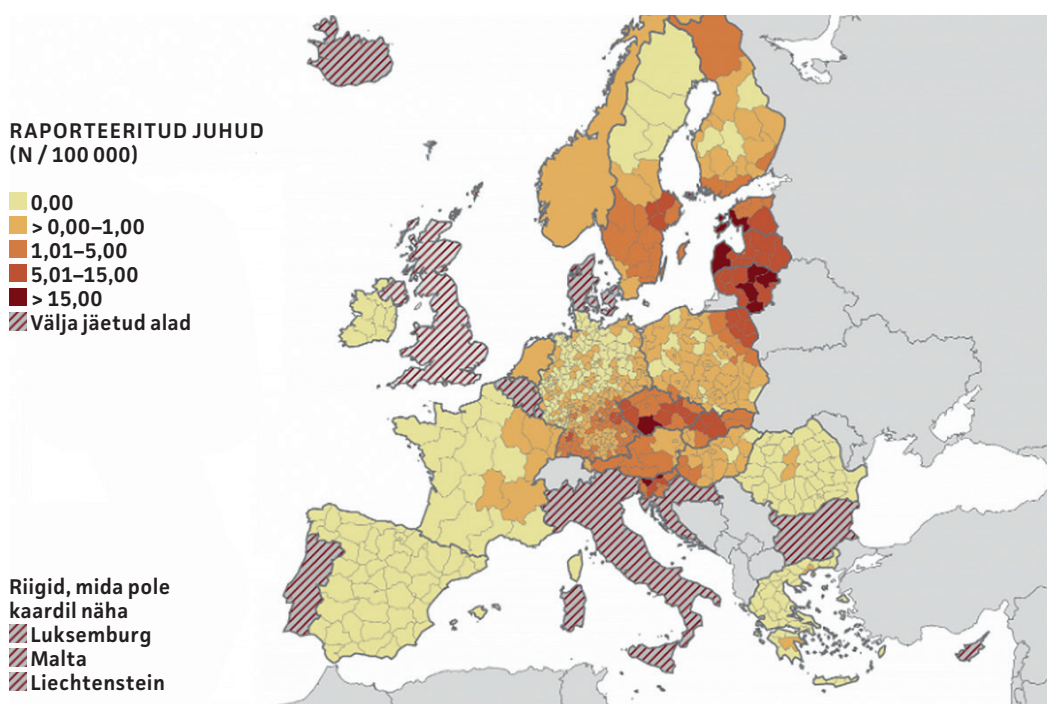
Aastatel 2012–2020 teatati Euroopa Majanduspiirkonnas (v.a Küpros, Šveits, Malta, Portugal, Island, Liechtenstein,

Türgi) 29 974 PE-juhust (vt joonis 1), millest vähemalt 74,3% esinesid vaksineerimata ja poolleioleva vaksineerimiskuuriga isikutel. Eestis registreeriti samal perioodil kokku 891 PE-juhtu (8). Samas uuringus kirjeldati ka mandri-Euroopas toimunud kagusuunalist PE-juhtude leviku laienemist (8). Umbes 1–2% nakatumistest leiab aset reisimisel endeemilistesse piirkondadesse ning see on osutanud eelneva vaksineerimise vajalikkusele (11).

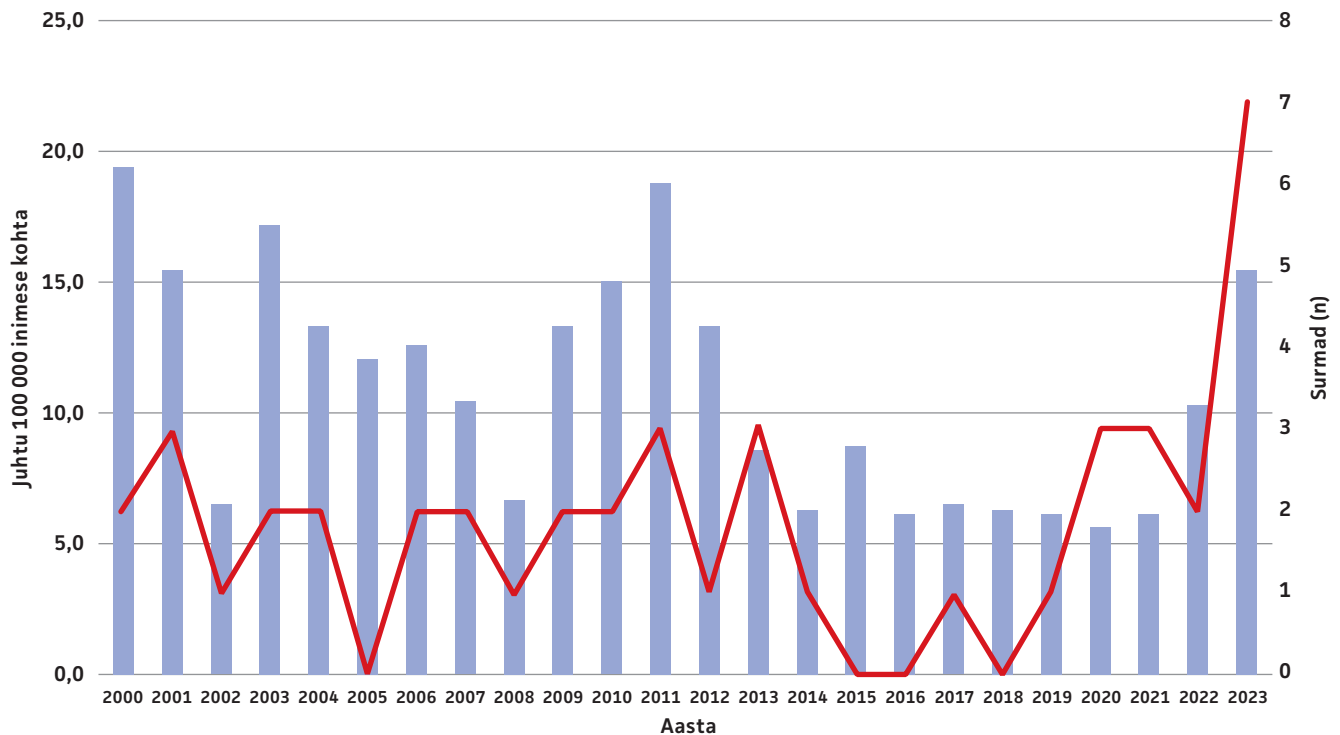
Hiljutises Saksamaa andmete põhjal tehtud retrospektiivses uuringus leiti aga, et paljud PE-juhud jäävad raporteerimata ning tegelikult on juhtumite arv tõenäoliselt suurem (12).

Viimasel paaril aastal on Eestis PE-juhtude arv olnud taas tõusuteel (vt joonis 2). 2023. aastal registreeris Terviseamet Eestis 209 PE-juhtumit (15,6 juhtu 100 000 inimese kohta), neist enim Pärnus, Tallinnas, Tartus ja Harjumaal. Registreeritud haigestumiste arv on viimase 9 aasta suurim ning võrreldes 2014.–2021. aasta keskmisega (6,5 juhtu 100 000 kohta) ligi 2,4 korda kõrgem. Vanusespetsiifiline haigestumine on suurim üle 60aastaste hulgas (13), seda trendi on kirjeldatud ka mujal puugi levikuala piirkondades Euroopas (9).

Eestis ja Euroopas leviva TBEV-Eu alatüübi puhul on suremus 1–2%, kuid sümptomaati-



Joonis 1. Euroopa Majanduspiirkonnas raporteeritud juhtumite arv 100 000 inimese kohta aastatel 2012–2020 (8).



Joonis 2. Viimase 24 aasta jooksul Eestis registreeritud puukentsefaliidi juhtude arv 100 000 inimese kohta (6, 13) ja surmade arv (surmapõhjuste register, isiklik vestlus, 2024).

line haigus kulgeb mitmes etapis ning kuni 50%-l haigestunutest ilmnevad pikaajalised neuroloogilised jääknähud (5). Samas on teada, et Eestis on paralleelselt levinud nii Euroopa kui ka Siberi (TBEV-Sib) alatüüp, millesse suurem osakaal on 2–3% (14).

2000. aastast alates on letaalseid PE-juhte Eestis olnud üksikuid ja esinenud on teatud eelduspärane tsüklilisus nii juhtude arvus kui ka suuremuses (vt joonis 2). Samas on 2020. aastast PE-suremus taas suurenenud, olles aastatel 2020–2023 keskmiselt 3,8 juhtu aastas (3,1%). Eestis ei uurita PE-juhtude puhul TBEV alatüüpi, kuid teadaolevalt on Põhjamaades suurenenud TBEV-Sib osakaal (15), mille kandjaks on ka Eesti ida- ja lõunaosas leviv laanepuuk (14). Seega võib PE-suremuse tõus Eestis viidata võimalikule alatüüpide proportsiooni muutumisele.

TBEV JA VEKTORID MUUTUVATES KLIIMATINGIMUSTES

PE tekitaja on *Flaviviridae* perekonda kuuluv (+)ssRNA arboviirus TBEV, millega inimene nakatub puugi kui vektori ründe tagajärjel. Eestis levib võsapuukidega (*Ixodes ricinus*) valdavalt TBEV-Eu ja vähesel määral laanepuukide (*Ixodes persulcatus*) kaudu ka TBEV-Sib alatüüp (14). Võimalik, kuigi harvemini,

on inimese nakatumine TBEVga nakatunud loomalt pärineva pastöriseerimata piima kaudu (1).

Kuna *Ixodes* puukide elutegevuseks sobiv temperatuurivahemik on 3–28 °C ja paljunemiseks vajalik üle 7 kraadi sooja ja 85% õhuniiskust, jääb Eestis puugihooaeg vahemikku aprillist oktoobrini (16).

Puuk kannab TBEVd edasi transovariaalselt (emaspuugilt järglastele) või arengustaadiumeid (*trans-stadial*) mööda. Algul omastab puuk TBEV juba nakatunud reservuaarilt, näiteks väikenärilistel, ning nakatunud puuk kannab puugiründel sülje kaudu viiruse edasi inimesele, kes on lõppperemees (1).

Viimase viie aasta jooksul on puukide kantavate haigustekitajate esinemissagedus Eestis märkimisväärselt suurenenud. Keskmiselt olid vähemalt ühe haigustekitaja suhtes positiivsed 69,4% analüüsitud puukidest (enim esines *Rickettsia sp.* kandlust) (17). Euroopas tehtud uuringute kohaselt kannab endeemilises riikides TBEVd piirkonniti 0,5–5% puukidest (18). Eestis on leitud TBEV kandlust olenevalt piirkonnast 0,2–4,1%-l puukidest (14).

Hiljutises Eesti linnapuukide uuringus kandis keskmiselt 1,6% puukidest TBEVd ja

piirkonniti varieerus TBEV kandlus 0% kuni 8,3%-ni (17). Paar aastat varem läbi viidud kodanikuteaduse projektis oli TBEV kandlus vaid 0,1%-l, kuid saadud madal tulemus võib peegeldada nii TBEV ebastabiilse RNA genoomi kadu tõenäoliselt juba surnuna saadetud puukides kui ka TBEV-le omast ebaproportsionaalset ja pistelist levimismustrit (19).

Endeemilistes TBEV piirkondades nagu Eesti on kliimamuutustest tulenevalt ennustatud edaspidi veelgi suuremat puukide ja puukide edasikantavate haiguste levikut (20). Täheldatud on aastatevahelist tsüklilist kõikumist TBEV levikus ning uuringud on näidanud, et soojem kliima pikendab TBEV hoogsama levikuga tsüklite pikkust, soodustades puukide ellujäämist, lühendades puukide elutsükli, pikendades puukide aktiivset aega ning mõjutades ka TBEV reservuaariks olevate loomade arvukuse dünaamikat (21, 22). Sellest tulenevalt on täheldatud Euroopas puugi levikuala laienemist põhja poole ja kõrgemale (22, 23) ning vastavat kasvu PE-juhtude arvus ning leviku laienemises kagu suunas (8).

Oma roll puukide leviku laienemisel on ka inimtegevusel. Metsaraied, sööti jäetud põllud, linnade rohealade niitmise sageduse vähendamine ja elurikkuse toetamine – kõik need loovad puukidele potentsiaalselt sobivaid elutingimusi juurde (22). Soojem ilm ning linnade rohealade väljaarendus toob rohkem inimesi õue aega veetma ning sagenevad ka kontaktid puukidega (17).

PATOGENEES

TBEV on neurotroopne viirus. Inimese nahale sattudes läbib puuk nahabarjääri, TBEV asub paljunema dendriitrakkudes, mis kannavad TBEV lümfisõlmedesse, tekib vireemia, mille kaudu levib TBEV läbi hematoentsefaalbarjääri. Peamine sihtmärk kesknärvisüsteemis on neuronid, ent praeguseini ei teata ühte kindalt retseptorit või mehhanismi TBEV läbipääsuks hematoentsefaalbarjäärist (1). Viirusele suurema vastuvõtlikkusega seostatakse funktsionaalse Tolli-laadse retseptor 3 geeni (TLR3) variante (24).

Neuropatogeneesi iseloomustavad põletik, tsütotoksiliste CD8+ T-rakkude vahendatud immuunvastus, neuronite surm, astrogliaos ja hematoentsefaalbarjääri terviklikkuse kadu. Akuutse haiguskuluga patsientidel on kirjeldatud immuunvastuse

erinevust liikvori ja seerumi vahel: loomulik immuunvastus (tsütokiinid, kemokiinid, Th1) domineerib liikvoriruumis ja rakulise immuunvastusega seotud mediaatorid pigem seerumis (25).

Letaalsete juhtumite põhjal on leitud, et neurotroopse TBEV sihtmärk on kesknärvisüsteem, seljaaju suured eessarve neuronid, ajutüvi, hammastuum, juttkeha ja väikeaju Purkinje rakud (26).

KLIINILINE PILT JA RAVI

Ligikaudu kahel kolmandikul TBEVga kokkupuutuvatest inimestest kulgeb haigus asümptomaatiliselt. Kliiniliste juhtumite puhul esineb sageli kahefaasiline haiguse kulg TBEV-Eu puhul (TBEV-Sib ja Kaug-Ida (TBEV-FE) alatüüpidele on omane monofaasiline kulg). Sümptomitele eelneb 2–28päevane inkubatsiooniperiood, millele järgneb 1–8 päeva kestev mittespetsiifiliste gripilaadsete sümptomite teke nagu väsimus, peavalu, oksendamine ja palavik üle 38 kraadi. Esmaste sümptomite järel algab asümptomaatiline periood kestusega 1–20 päeva (27).

Haiguse teine faas areneb välja umbes kolmandikul kliinilistest juhtudest ning siis toimuvad ka hospitaliseerimised. Teist faasi iseloomustab kõrge palavik (üle 40 kraadi) ja kesknärvisüsteemi haaratus. Tekkida võivad meningiit (ligikaudu 7–78%-l patsientidest), entsefaliit (13–84%), müeliit (3–11%), mis neuroloogilise leiuna võivad väljenduda kui segasusseisund, koordinatsiooni kadu, kõnehäired, neelamisraskused, jäsemete nõrkus ja parees ning epileptilised hood (28).

PE vastu puudub spetsiifiline ravi ja ravi-fookus on sümptomaatilisel ravil. Patsiendid saavad toetavat ravi antipüreetikumidega, valuvaigistite, antiemeetikutega, veenisest hüdratsiooni ja raskematel juhtudel rakendatakse mehaanilist ventilatsiooni ning epileptiliste hoogude korral antikonvulsante (27).

Entsefaliitilise vormi läbipõdenud patsientidest esineb kuni 50%-l mittetäielik paranemine ja esineda võib postentsefaliitiline sündroom (29). See sündroom on defineeritud kui kahe või enama subjektiivse sümptomi esinemine, mis on tekkinud või raskenenud PE algusest saadik ja mida ei saa meditsiiniliselt selgitada ühegi teise põhjusega, ja/või ühe või rohkema objektiivse neuroloogilise sümptomi esinemine (30). Postentsefaliitilise sündroomi sageda-

sefaliidi või meningoentsefalomüeliidiga patsientidel (28).

Uuringutes on kirjeldatud, et ebaregulaarse vaktsineerimisgraafikuga haigestunud patsientide haiguse raskusaste ei erine mittevaktsineeritute, kuid samas on neil tugevam rakulise immuunsuse vastus, rohkem väljendunud CSFi pleotsütoos ja esineb intratekaalne Ig süntees (40).

Madal viirusespetsiifiline seerumi IgG tase haiguse algaasis võib ära määrata haiguse raskema kliinilise kulu ja hilisema tüsistuste riski (41). Võrreldes meningiidi ja meningoentsefaliidi patsientidega olid kõige raskema haigusvormiga – meningoentsefalomüeliidiga – patsiendid sagedamini seronegatiivsed. Seronegatiivsus ennustas ka pikemat hospitaliseerimise kestust, kunstliku ventilatsiooni tõenäosust ja suuremat suremust. Lisaks raskemale kulule korreleerusid antikehade madalad tasemed ka postentsefaliitilise sündroomi tekke tõenäosusega (41).

VAKTSINEERIMINE

PE ennetuse hulka kuuluvad PE-vastane vaktsineerimine (vt tabel 1), puugitõrjevahendite ja -riietuse kasutamine, kinnitunud puukide eemaldamine ja pastöriseerimata piima tarvitamise vältimine (2). Kõrge endeemilise TBEV levikuga riikides on soovitus vaktsineerida kõiki vanuserühmi alates 2. eluaastast (27). Puukentsefaliidivastane vaktsineerimine on Eesti riikliku

immuniseerimiskava väline vaktsiin (tasuline). Kasutusel on kahe vaktsiinitootja vaktsiinid – Ticovac (42) ja Encepur (43).

Hiljutise süstemaatilise ülevaate kohaselt jääb TBEV-vaktsiiniga saavutatud kaitse efektiivsus 90,1–98,9% vahemikku (44). Samas hakkab saavutatav kaitse nõrgenema vanusega ning oluline vähenemine ilmneb 60aastaste ja vanemate hulgas. Seetõttu on soovitatav alates 60. eluaastast lühendada revaktsineerimise perioodi 3 aastale tavapärase 5 aasta asemel (44). Seevastu lastel ja noortel täiskasvanutel on leitud, et pärast esimest revaktsineerimist püsib TBEV-antikehade suhtes seropositiivsus isegi 10 aasta pärast kõrge (87,1–90,3%) (45, 46).

Vaktsineeritutel on läbilöögi-infektsiooni esinemissagedus madal ja see varieerub eri riikides, jäädes Euroopas keskmiselt umbes 1,6% juurde ning esinedes pigem vanemaerialistel (8).

Kuigi vaktsiin on tõhusaim viis PE ja sellega seotud tüsistusi ennetada, on paljudes endeemilistes riikides probleeme vaktsineeritute hõlmatusega (47). Üheteistkümmes Euroopa riigis läbi viidud küsitlusuuringu kohaselt on PE-vaktsiiniga hõlmatus Eestis 30,5%, mis võrreldes teiste uuringus osalenud riikidega jääb üle keskmise (25,3%). Seejuures on oluline fakt, et 83% valimi eestlastest olid teadlikud PE-vaktsiinist, kuid vaid ligi kolmandik oli otsustanud vaktsineerida. Põhilise vaktsiinist loobumise subjektiivse põhjusena töid

Tabel 1. Eestis Raviameti müügiloaga puukentsefaliidivastased vaktsiinid (42, 43) ja vaktsineerimisgraafikud

	Ticovac (Pfizer) – 0,5 ml	Encepur (Bavarian Nordic) – 0,5 ml
Toimeaine	Inaktiveeritud TBEV Neudörfli tüvi	Inaktiveeritud TBEV tüvi K23
Sihtrühm	16aastased ja vanemad (1–15aastased 0,25 ml doos)	12aastased ja vanemad (1–11aastased 0,25 ml doos)
Esmase immuniseerimine	3 doosi	
2. doos	1–3 kuud pärast 1. doosi	14 päeva – 3 kuud pärast 1. doosi
3. doos	5–12 kuud pärast 2. doosi	9–12 kuud pärast 2. doosi
Esmase kaitse kestus		Vähemalt 3 aastat
Esimene tõhustusdoos		3 aasta möödudes
Järgnevad tõhustusdoosid*		Iga 5 aasta tagant
* Vanusest tulenevalt	60aastased ja vanemad iga 3 aasta tagant	Üle 49aastased iga 3 aasta tagant
* Immuunstaatuselt tulenevalt	Soovitus määrata antikeha tiiter 4 nädalat pärast vaktsineerimist ja vajadusel korrata	Määrata antikeha tiiter ja vajadusel korrata vaktsineerimist
Neutraliseerivate antikehade teke (<i>cross-reactivity</i>) (48)	Euroopa, Siberi ja Kaug-Ida TPEV alatüübi vastu	Euroopa ja Kaug-Ida alatüüpide vastu

TBEV – puukentsefaliidiviirus

eestlased välja ebavajalikkuse ja ohurühma mittekuulumise (47).

Vaktsineerimist soovitatakse alustada juba enne lume sulamist ja 3. doos manustada suvel puugihooajal, et tagada puugihooajaks kaitse (42).

2015. aastal Eestis läbi viidud TBEV-vaktsiini kulutõhususe uuringus leiti, et kuigi PE-haigestumisega seotud hinnanguline aastane kogukulu on 483 283 eurot, oleks riiklik vaktsineerimisstrateegia kulukam kui tavapraktika. Samas oli ligi 58% PE-haigestumise kuludest seotud haiguse ägeda perioodiga (49). Seega, et paremini hinnata PEga seotud kulusid muutunud epidemioloogilistes tingimustes nii Euroopas kui ka Eestis, oleks vajalik PE haigusvormi registreerimine nakkushaiguste registris.

RASKE NEUROLOOGILISE LEIUGA PE-PATSIENDID KLIINIKUMIS 2023. AASTAL

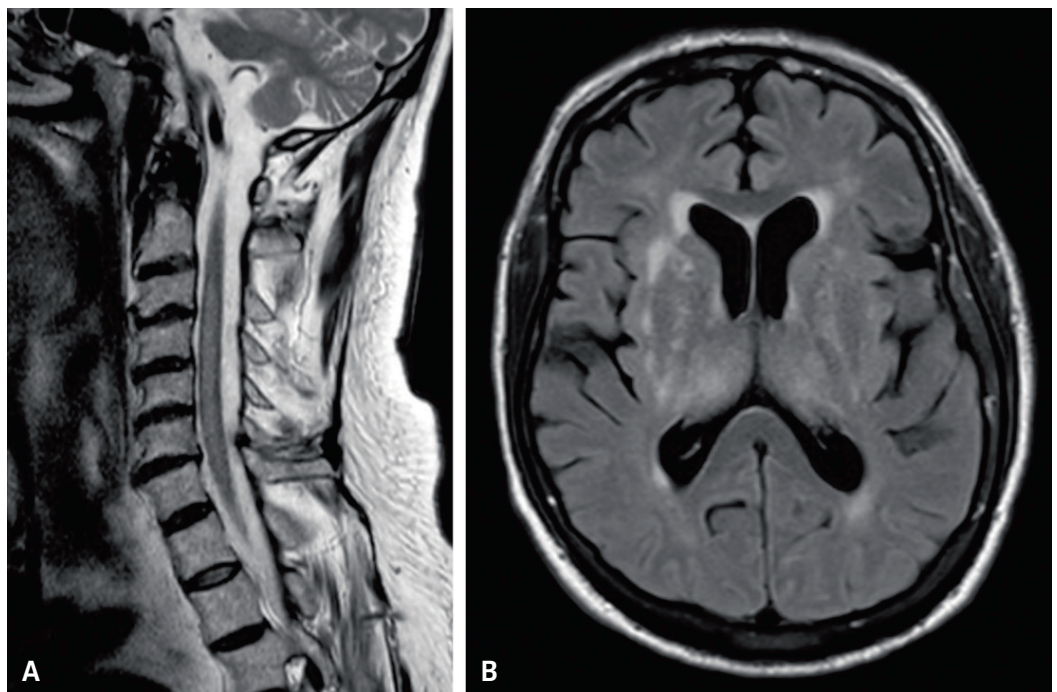
Epidemioloogiliste andmete taustal, mis näitavad PE-haigestumuse sagenemist Eestis, vajas 2023. aastal Tartu Ülikooli Kliinikumis haiglaravi 42 patsienti. Tabelis 2 on esitatud valik viiest 2023. aastal kliinikumis ravil olnud raske entsefaliitilise ja entsefalomüeliitilise vormiga juhtumist.

Kirjeldatud patsientide vanus oli 42–81 aastat, viiest haigest neli olid üle 60 aasta vanad ning neil esinesid kaasuvad haigused, mis suurendavad raske haigusvormi kujunemise riski.

Esmassümptomitena esinesid peavalu, iiveldus, oksendamine, pareesid ja diploopia. Kolmel patsiendil ei avaldunud PE tavapärase bifaasilise kuluga, vaid ägedate esmassümptomite järel süvenes haigus kiiresti kesknärvisüsteemi haaratusega. Intensiivravi vajas neli haiget ja kunstlikku ventilatsiooni kolm patsienti viiest. Kahel patsiendil oli kliiniliselt meningoentsefalomüeliit ja kolmel patsiendil meningoentsefaliit.

Kõigi patsientide liikvoris esines pleotsütoos ($46\text{--}344 \times 10^6/\text{L}$) ning TBEV-spetsiifilised IgM antikehad. Varem vaktsineeritud, kuid õigeaegselt revaktsineerimata patsiendil tekkisid TBEV-IgM antikehad liikvorisse hilinemisega. MRT-uuringul (vt joonis 3) ilmestusid koldelised entsefaliitilised või müeliitilised muutused kõigil patsientidel, neist kahel haigestumise hilisemas faasis.

Üks haigusjuht oli surmlõppega. Ülejäänutel esinesid haiglaravilt lahkudes neuroloogilised jääknähud: kognitsioonihäired, mäluhäired, pareesid (ühepoolselt näopiirkonnas), käte treemor, kaelalihaste nõrkus, ühepoolne käe pleegia, kõne- ja neelamis-



Joonis 3. Koldelised kahjustused: A) spinaalselt; B) suuraju hemisfääride valgeaines, talamustes ja basaalganglionides.

häired. Üks patsient vajas jätkuvalt trahheostoomi, hingamisel vahelduva positiivse rõhuga mehaanilise ventilatsiooni seadet ja kõneklappi.

Vaktsineerimata oli kaks patsienti, kahe patsiendi puhul oli vaktsineerimisstaatus teadmata ja üks patsient oli vaktsineeritud 5 aastat tagasi. Kuivõrd 60aastastel ja vanematel on soovituslik tõhustusdooside vahe kuni 3 aastat, siis võib arvata, et nakatumine TBEVsse leidis aset ebaregulaarse vaktsineerimisgraafiku tõttu, mitte kui vaktsiini läbilöögiinfektsioon.

ARUTELU JA KOKKUVÕTE

Alates 2020. aastast on Eestis taas PE-juhud sagenenud, peegeldades ka mujal Euroopas täheldatud kasvutrendi. Kliimamuutustest tulenevalt on täheldatud puukide leviala laienemist ning TBEV peamiseks reservuaariks olevate väikenäriliste arvukuse tõusu. Vähem oluline tegur juhtude arvu suurenemises pole ka muutused inimkäitumises: linnade rohealade väljaarendus ja niitmisest loobumine soodustavad kontakte puukidega.

2023. aastal oli Eestis viimase 12 aasta rekordarv PE-juhte ning varasematest aastatest suurem registreeritud suremus – 3,3%. Kuigi Euroopas levib põhiliselt TBEV-Eu alatüüp, mille suremus jääb alla 2%, võib 2023. aastal nähtud suremuse suuremine viidata alatüüpide proportsioonide muutusele Eestis, nagu on näidatud teiste alatüüpide esinemist ka mujal Euroopas. Alatüübipõhist infot Eestis praegu ei koguta, kuid vajadus oleks nii rahvastiku seroepidemioloogilise uuringu kui ka TBEV alatüüpide levimisuuringu järele.

2023. aastal hospitaliseeriti TÜ Kliinikumis 42 PEga patsienti, kelle hulgas oli ka mitmeid raske neuroloogilise leiuga haigeid. Kirjanduse andmetel on PE rasket kulgu ennustavad tegurid kõrge vanus, kaasuvad haigused, immuunpuudulikkus, haiguse monofaasiline kulg, madal IgG tase haiguse algusfaasis, samaaegne puukborrelioos ja mittevaktsineeritus. Kõigil käesolevas artiklis kirjeldatud patsientidel esinesid rasket kliinilist kulgu soodustavad tegurid ning see viitab patsientide igakülgse TBEV-vaktsiini alase nõustamise, eakohase vaktsineerimisgraafiku jälgimise ja tõhustusdooside õigeaegse soovitamise olulisusele ning seda eelkõige esmatasandi ravisutustes. Nagu Eestis korraldatud puugiuringud on

Tabel 2. Puukentsefaliidi riskitegurid, haiguse kulg ja kliinilised näitajad viie raske kuluga puukentsefaliidi haigusjuhu põhjal 2023. aastal TÜ Kliinikumis

Puukentsefaliidi-viirusevastane vaktsineeritus	Vaktsineerimata – 2
	Vaktsineeritud – 1 (revaktsineerimisaeg möödunud)
	Teadmata – 2
Esinenud kaasuvate haiguste loetelu	Südamekahjustusega hüpertooniatõbi ilma südamepuudulikkuseta
	Rauavaegusaneemia
	D-avitamiinoo
	Alkoholisõltuvus
	Rasvumus
	Ärevushäire
	Diabeet
Suitsetamine	
Sümptomite pidev kestus enne hospitaliseerimist (vahemik)	1–4 päeva
Haiguse kulg	Bifaasiline – 2
	Monofaasiline – 3
Haiglapäevade arv (vahemik)	11–61 päeva (intensiivravipäevi 0–40)
Kunstliku ventilatsiooni vajadus	Jah – 3
	Ei – 2
Haiguse lõpe	Statsionaarne taastusravi – 2
	<i>Exitus letalis</i> – 1
	Kodusele ravile – 1
	Hea stabiilne üldseisund – 1
Haigusvorm	Meningoentsefaliit – 3
	Meningoentsefalomüeliit – 2
NEUROLOOGILISTE NÄHTUDE LOETELU	
Lihasnõrkus ja pareesid	Tetraparees, pleegia, kaelalihaste nõrkus, neurogeenne hingamispuudulikkus, jõuetus
Motoorikahäired	Diploopia, raske orofarüngeaalne düsfaagia, käte peenelõugiline treemor, nüstagmid, motoorne rahutus
Kognitsiooni- ja kõnehäired	Motoorne afaasia, kõnehäire, mäluhäire
Tundlikkushäired	Hemihüpalgeesia, valguskartus
Elektroentsefalograafia	Difuusne ajufunktsioonihäire, fokaalne deltasageduslik aeglustumine
Väikeajuga seotud häired	Tasakaaluhäire
Kortikaalsed häired	Epileptiline staatus, kooma
Magnetresonants-tomograafilise uuringu koldeliste muutuste lokaliseerimine	Talamus
	Basaalganglionid
	Väikeaju <i>nucleus dentatus</i>
	<i>Insula</i>
	Hemisfääride laialdased kolded
	Seljaaju kaelaosa müelopaatia (C1–C7)

näidanud, leidub haiguskindraid puuke igas maakonnas ja linnakeskkonnas. Kaaluda võiks ka PE-vastase vaktsiini riiklikku vaksineerimiskavasse toomist kas tervikuna nagu Austrias või vähemalt esimese kolme doosina, nagu Soomes riskipiirkondades pakutakse.

Oluline oleks PE-juhtude kliinilise spektri ühtlustatum jäädvustamine terviseinfo-süsteemi, et hinnata haigusvormide levimust, rasket kulgu ennustavaid tegureid ja tüsistuste riski. Kuna on teada, et PE raskem kulg esineb üle 50aastastel, oleks TBEV-endeemilises riigis nagu Eesti asjakohane puukentsefaliiti haigestumise suurenemise valguses korduvalt uurida riiklikult hüvitatud TBEV-vaktsiini kulutõhusust ja suunata rohkem ressursi vaksineerimisteadlikkuse parandamisele.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

TÄNUAVALDUS

Autorid soovivad tänada Tervise Arengu Instituudi surmapõhjuste registrit värskemate andmete jagamise eest ning Terviseameti viroloogi Julia Gellerit 2020.–2023. aastal Eestis korraldatud puugiuringute tulemuste tõlgendamise eest.

SUMMARY

Factors Predicting the Clinical Course and Severity of Tick-Borne Encephalitis

Beatrice Marlene Metsaorg¹, Pille Taba^{2,3}

Since 2017, cases of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe have been on the rise; in 2023, a record number of TBE fatalities (3.3%) were registered in Estonia, along with the highest number of cases in the past 12 years (15.6 per 100,000 population). Most infections progress asymptotically, while symptomatic cases may develop meningitis, less frequently meningoencephalitis, or meningoencephalomyelitis. Residual symptoms persist in nearly half of patients upon recovery. Factors predicting a severe course of the disease include advanced age, male sex, comorbidities (such as hypertension), being immunocompromised, monophasic disease course, and low serum IgG levels at disease onset. No specific treatment for TBE exists; the best preventive measure is TBE vaccination. In 2023, Tartu University

Hospital received 50 patients with TBE, of whom 42 required hospitalisation; among them were several patients with severe neurological findings. After analysing five such clinical cases, it was found that all exhibited at least one factor predicting a severe disease course.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Pustijanac E, Buršić M, Talapko J, et al. Tick-borne encephalitis virus: a comprehensive review of transmission, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and prevention. *Microorganisms* 2023;11:1634.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about tick-borne encephalitis (TBE) [kodulehekül]. 2024 [vaadatud 30.03.2024]. Saadaval: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tick-borne-encephalitis/facts/factsheet>.
- Kjær LJ, Johansson M, Lindgren PE, et al. Potential drivers of human tick-borne encephalitis in the Örebro region of Sweden, 2010–2021. *Sci Rep* 2023;13:7685.
- Sormunen JJ, Sääksjärvi IE, Vesterinen EJ, Klemola T. Crowd-sourced tick observation data from across 60 years reveals major increases and northwards shifts in tick contact areas in Finland. *Sci Rep* 2023;13:21274.
- Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2012;162:239–43.
- Terviseamet. Puugihaguste statistika [kodulehekül]. 2024 [vaadatud 30.03.2024]. Saadaval: <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine/puugihagused>.
- European Climate and Health Observatory. Tick-borne encephalitis [kodulehekül]. 2023 [vaadatud 30.03.2024]. Saadaval: <https://climate-adapt.eea.europa.eu/en/observatory/evidence/health-effects/vector-borne-diseases/TBE-factsheet#:~:text=Climate%20sensitivity&text=Iodes%20ticks%20require%20ambient%20temperature,lead%20to%20dehydration%20and%20death>.
- Van Heuverswyn J, Hallmaier-Wacker LK, Beauté J, et al. Spatiotemporal spread of tick-borne encephalitis in the EU/EEA, 2012 to 2020. *Eurosurveillance* 2023;28.
- ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [kodulehekül]. 2022 [vaadatud 30.03.2024]. Saadaval: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergström T, Lundkvist Å. Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. *Parasit Vectors* 2012;5:184.
- Steffen R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med* 2016;23.
- Schley K, Friedrich J, Pilz A, et al. Evaluation of under-testing and under-diagnosis of tick-borne encephalitis in Germany. *BMC Infect Dis* 2023;23:139.
- Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. TAI. 2024 [vaadatud 30.03.2024]. NH02: Valitud nakkushaiguste registreeritud juhtude arv ja kordaja 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__02Nakkushaigused/NH02.px/.
- Katargina O, Russakova S, Geller J, et al. Detection and characterization of tick-borne encephalitis virus in Baltic Countries and Eastern Poland. *PLoS One* 2013;8:e61374.
- Kuivanen S, Smura T, Rantanen K, et al. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by Siberian and European Subtypes, Finland, 2015. *Emerg Infect Dis* 2018;24:946–8.
- Süss J, Klaus C, Gerstengarbe F, Werner PC. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med* 2008;15:39–45.
- Vikentjeva M, Geller J. Linnapuugid 2023 – puukide levimus ja puugihaguste oht Eesti linnade avalikel haljasaladel. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2023.
- Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia—An overview. *Ticks Tick Borne Dis* 2011;2:2–15.
- Geller J, Vikentjeva M, Bragina O, Jakovleva J. „Pane puuk postil!” 2020. aasta kampaania ning Eesti puukides esinevad haiguste tekitajad. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2022.
- Ogden NH, Ben Beard C, Ginsberg HS, Tsao JI. Possible effects of climate change on ixodid ticks and the pathogens they transmit: predictions and observations. *J Med Entomol* 2021;58:1536–45.

¹ Medical student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia

² Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia

³ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Beatrice Marlene Metsaorg beatrice.metsaorg@gmail.com

Keywords:

tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, meningitis, meningoencephalitis, meningoencephalomyelitis, arbovirus, vector-borne infection, vaccination

21. Zeman P. Prolongation of tick-borne encephalitis cycles in warmer climatic conditions. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4532.
22. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. *Parasit Vectors* 2013;6:1.
23. Hvidsten D, Frafjord K, Gray JS, et al. The distribution limit of the common tick, Ixodes ricinus, and some associated pathogens in north-western Europe. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11:101388.
24. Kindberg E, Vene S, Mickiene A, Lundkvist Å, Lindquist L, Svensson L. A Functional toll-like receptor 3 gene (TLR3) may be a risk factor for tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection. *J Infect Dis* 2011;203:523–8.
25. Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory Immune Responses in the Pathogenesis of Tick-Borne Encephalitis. *J Clin Med* 2019;8:731.
26. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F, Holzmann H, Heinz FX, Budka H. Visualization of central european tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:506–12.
27. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017;24:1214.
28. Kohlmaier B, Schweintzger N, Sagmeister M, et al. Clinical characteristics of patients with tick-borne encephalitis (TBE): A European Multicentre Study from 2010 to 2017. *Microorganisms* 2021;9:1420.
29. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015;3:430.
30. Bogovič P, Stupica D, Rojko T, et al. The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9:369–78.
31. Holzmann H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2003;21:536–40.
32. Horger M, Beck R, Fenchel M, et al. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations. *Am J Roentgenol* 2012;199:420–7.
33. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, et al. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe european tick-borne encephalitis: a prospective cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0154143.
34. Czarnowska A, Groth M, Okrzeja J, et al. A fatal case of tick-borne encephalitis in an immunocompromised patient: case report from Northeastern Poland and review of literature. *Ticks Tick Borne Dis* 2024;15:102273.
35. Radzišauskienė D, Urbonienė J, Kaubrys G, et al. The epidemiology, clinical presentation, and predictors of severe Tick-borne encephalitis in Lithuania, a highly endemic country: A retrospective study of 1040 patients. *PLoS One* 2020;15:e0241587.
36. Nygren TM, Pilic A, Böhmer MM, et al. Tick-borne encephalitis: Acute clinical manifestations and severity in 581 cases from Germany, 2018–2020. *J Infect* 2023;86:369–75.
37. Zavadska D, Freimane Z, Karelis G, et al. Effectiveness of tick-borne encephalitis vaccination in Latvia, 2018–2020: an observational study. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:1443–8.
38. Logina I, Krumina A, Karelis G, et al. Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1350–3.
39. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994–98. *Brain* 1999;122:2067–78.
40. Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Martinez-Torres F, Grond-Ginsbach C, Meyding-Lamadé U. Clinical outcome and cerebrospinal fluid profiles in patients with tick-borne encephalitis and prior vaccination history. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9:882–8.
41. Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, et al. Low virus-specific IgG antibodies in adverse clinical course and outcome of tick-borne encephalitis. *Microorganisms* 2021;9:332.
42. Ravimiregister. TICOVAC 0,5 ml, süstesuspensioon süstlis [infoleht]. 2024 [vaadatud 30.03.2024]. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1201600.pdf.
43. Ravimiregister. Encepur Adults, 0,5 ml süstesuspensioon süstlis [infoleht]. 2024 [vaadatud 30.03.2024]. https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1037461.pdf.
44. Miazga W, Wnuk K, Tataro T, et al. The long-term efficacy of tick-borne encephalitis vaccines available in Europe - a systematic review. *BMC Infect Dis* 2023;23:621.
45. Schelling J, Einmahl S, Torgler R, Larsen CS. Evidence for a 10-year TBE vaccine booster interval: an evaluation of current data. *Expert Rev Vaccines* 2024;23:226–36.
46. Poellabauer E, Angermayr R, Behre U, et al. Seropersistence and booster response following vaccination with FSME-IMMUN in children, adolescents, and young adults. *Vaccine* 2019;37:3241–50.
47. Erber W, Schmitt HJ. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: Results from a cross-sectional study. *Ticks Tick Borne Dis* 2018;9:768–77.
48. Domnich A, Panatto D, Arbutova EK, et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype: Systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2819–33.
49. Jürisson M, Taba P, Võrno T, Abram M, Eiche IE, Uusküla A. Puukentsefaliidivastase vaksineerimise kulutõhusus Eestis. Tartu; 2015 <https://dspace.ut.ee/server/api/core/bitstreams/09ed6e7b-1e1c-49f9-8a1b-3a1bc2809157/content>.

Eluviisist tingitud kolorektaalvähi suure riskiga isikud võiksid regulaarselt kasutada aspiriini

Kirjanduses on vastandlikud andmed aspiriini tõhususe kohta kolorektaalvähi ennetuses. USA Massachusettsi vähikeskuse uurijad analüüsisid aastatel 1980–2018 tehtud naiste terviseuuringu ning aastatel 1986–2028 tehtud tervishoiutöötajate terviseuuringu (kokku keskmiselt 49,4-aastase 63 957 naise ja 43 698 mehe) andmeid, et selgitada aspiriini regulaarse kasutamise (325 mg vähemalt 2 korral nädalas) mõjust kolorektaalvähi (KRV) ennetuses 10 aasta vältel.

Uurimisalustel hinnati viie eluviisist sõltuva KRV riskiteguri (suurenenud kehamassiindeks, sage/rohke alkoholi tarvitamine, vähene füüsiline aktiivsus, ebatervislik dieet, suitsetamine) olemasolu. Nende alusel kalkuleeriti tervisliku eluviisi skoor väärtustes 0–5. Skoori suurem väärtus osutab tervislikumale eluviisile. KRV 10 aasta kumulatiivne esinemissagedus aspiriini kasutanud uurimisalustel oli 1,98% ja aspiriini mittekasutanud isikutel 2,95%. Sealjuures oli aspiriini KRV riski vähendav toime sõltuv tervisliku eluviisi skoorist. Näiteks kui skoori puhul 0–1 oli aspiriini tarvitavatel isikutel KRV absoluutse riski vähenemise näitaja

1,28%, siis skoori korral 4–5 oli see 0,11%.

Uuringu tulemustest ilmnes, et regulaarne aspiriini tarvitamine vähendab KRV riski eelkõige ebatervisliku eluviisiga isikutel. Näiteks peaks ühe KRV juhu ärahoidmiseks 10 aasta jooksul määrama aspiriinravi 78 isikule skooriga 0–1; 164-le skooriga 2; 154-le skooriga 3 ja 909-le skooriga 4–5. Olulisemateks KRV riskiteguriteks osutusid suitsetamine ja suurenenud kehamassiindeks.

REFEREERITUD

Sikavi DR, Wang K, Ma W, et al. Aspirin use and incidence of colorectal cancer according to lifestyle risk. *JAMA Oncol* 2024;10:1354–61.