

Puukentsefaliit – raske haigus

Rolf Gustafson – Huddinge ülikoolihaigla, Stockholm

puugid, puukentsefaliit, levik, kliiniline pilt, profülaktika

Puukentsefaliit on endeemiline *Ixodes*-puukidega edasikantav viirus haigus. Inimene haigestub viirusega nakatunud puugi hammustuse tagajärjel. Kujuneb erineva raskusastmega meningoentsefaliit, millest enamused inimesi tervistub. Siiski võib kuni 40% patsientidest esineda mitmesuguseid residuaalnähte – tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, peavalu, pareesid. Puukentsefaliidi endeemilistes piirkondades tuleks puukidele eksponeeritud isikud vaktsineerida.

Teadadolevalt kannavad erinevatesse liikidesse kuuluvad puugid rohkesti mikroorganisme, sealhulgas viiruseid, baktereid ja algloomi. Õnneks põhjustavad üksnes vähesed neist nakkuslikest teguritest inimeste haigestumist.

Paljud mikroorganismid, keda puugid edasi kannavad, on täielikult kohanenud nii puukide kui nende reservuaariks olevate loomadega, põhjustamata neile mingit kahjustust. Need mikroobid võivad puugis püsida kogu ta elutsükli vältel, mis algab larvist ja kulgeb läbi nümfi- ja imetajastadiumi väljakujunenud vormini ning mõnikord kanduvad nad transovariaalse transmissiooni teel üle puugi järglastele. Nakkuslikud agensid võivad jääda erinevateks perioodideks puukide “peremeesteks” olevate loomade vereringesse ning nende verest toitumine muudab nakkusekandjaiks üha uued seni infitseerimata puugid.

Põhja-Euroopas leiduvate puukide tähtsamad ja sagedamini esinevad liigid on *Ixodes ricinus* ja *Ixodes persulcatus*, mis kannavad edasi puukentsefaliidiviirust (PEV), LBd põhjustavat *Borrelia burgdorferi*’id ja agensit, mis tekitab inimesel granulotsütaarset erlihhoosi.

***Ixodes*’e perekonna puugid**

Kõvakestaline *Ixodes ricinus* on Euroopas kõige tavalisem ja olulisem liik. Balti riikides leidub sageli ka *Ixodes persulcatus*’t. *Ixodes*-puugid veedavad enamiku oma elust maapinnal kasvavas taimestik. Pärast viimast vereimemist vabaneb emane puuk “peremeesloomast”, kukub maapinnale ning muneb järgmise kuu vältel ühte või mitmesse kogumisse 1000–2000 muna ning sureb seejärel mõne päeva pärast. Munast väljub 0,5–1 mm pikkune larv, mis pärast esimest

vereimemist muutub nümfi. Viimane areneb pärast teist vereinet täiskasvanud puugiks. Täiskasvanud emane on 3–4 mm suurune, isane on 2,5 mm pikk. Areng munast lõpliku vormini on varieeruva pikkusega, olenedes ilmastikust ja sobivate selgrooliste “peremeesorganismide” olemasolust koosluses. Põhja-Euroopas näib see kestvat 1–3 aastat (1). Vaid vähesed munadest läbivad puugi kogu elutsükli ja saavad täiskasvanuks. Oma arengu kõikides staadiumides on *Ixodes*-puugid võimelised talvituma, tehes seda mulla pindmises kihis või lehesasi all. Kui pinnasetemperatuur tõuseb 4–5 kraadini, muutuvad nad aktiivseks, meie oludes toimub see märtsis või aprillis.

Kuivõrd *Ixodes*-puugid vajavad oma elutegevuseks rikkalikult niiskust, on nende iseloomulikuks elupaigaks lehtmetsad, nende naabruses olevad rohumaad ja aasad, eriti aga tihe alusmets ja põõsastik. “Peremeest” otsivad larve leidub maapinnale lähemal kui nümfe ja täiskasvanuid, keda kohtab kõige sagedamini rohttaimedel ligikaudu 10–50 sentimeetri kõrgusel. *Ixodes*-puukidel pole silmi ning nad vajavad sobivate “peremeeste” leidmiseks teisi meetodeid. Usutavasti tajuvad nad oma tundeelundite abil soojuskiirgust, vabanenud süsihappegaasi ja võihapet ning tunnetavad läheneva ohvri poolt tekitatud taimede liikumist. Tüüpilisel juhul istub puuk rohuliblel, liigutades oma esijalgu, et tabada mööduvat “peremeest”.

Ixodes-puugid parasiteerivad väga paljudel loomadel, keda on loendatud enam kui 300 liiki, sealhulgas imetajad, linnud ja roomajad (2). Närlised näivad siiski olevat nende veretoidu peamiseks allikaks.

Puukentsefaliit

Ajaloolised andmed

1927. a suvel täheldas Schneider, kes töötas ühes Neunkircheni piirkonna haiglas Alam-Austrias, et paljudel tema patsientidest esines sarnase kliinilise pildiga kulgev entsefaliit. Ta märkas, et selles haigestumises ilmnes teatud seaduspärasus: haigestumise kõrgpunkt oli suvekuudel ja haigestunute arv varieerus. Oma kliiniliste ja epidemioloogiliste tähelepanekute alusel kirjeldas ta eraldi haigusvormi, nimetades seda *meningitis serosa epidemica*, hiljem on seda nimetatud Schneideri tõveks.

1937. a tegi Silber kindlaks haiguse iseloomulikul avaldused Ida-Siberis. Ta määratles haiguse etioloogia ja oletas, et puuk *Ixodes persulcatus* oli viiruse edasikandja. 1939. a kirjeldas Pavlovski, teine nõukogude teadlane, viiruse kogu ringlust looduses ning tõi esile puukentsefaliidi (PE) kõige silmatorkavamad haigustunnused.

1948. a isoleeriti viirus esmakordselt väljaspool Nõukogude Liitu – endises Tšehhoslovakkias. Järgnevatel aastatel teatati PE juhtudest ja puukentsefaliidiviiruse (PEV) isoleerimisest mitmetes Euroopa maades. Haiguse hooajalise ilmumise tõttu võtsid Moritsch ja Krausler 1957. a kasutusele mõiste *Früh-Sommer-Meningo-Enzephalitis* (FSME).

Juba 1939. a võeti endises Nõukogude Liidus kasutusele inaktiveeritud vaktsiin. Selle profülaktiline toime osutus siiski puudulikuks. Seejärel arendati välja nõrgestatud PEV elustüvedel baseeruvad vaktsiinid. PEV tüvesid paljundati seejuures hiire ajus, kuid osa neist vaktsiinidest ei olnud piisavalt puhastatud, mistõttu nende kasutamine inimesel kutsus esile raskeid neuroallergilisi reaktsioone.

Tänapäeval Euroopas enim kasutatavat vaktsiini toodetakse Austrias. Seda katsetati esmalt 1973. a ja selle tööstuslik tootmine algas 1976. a.

Etioloogiline agens

PEV on toga viiruse perekonda kuuluv flaviviirus. Selle RNA-viiruse diameeter on 20–80 nm ning tal on tuum ja ümbrik. RNAd ümbritseb kolm struktuurproteiini: $V_1(M)$, $V_2(C)$ ja $V_3(E)$. Struktuurproteiin $V_3(E)$, millel on võime tekitada hemaglutinatsiooni, moodustab koos

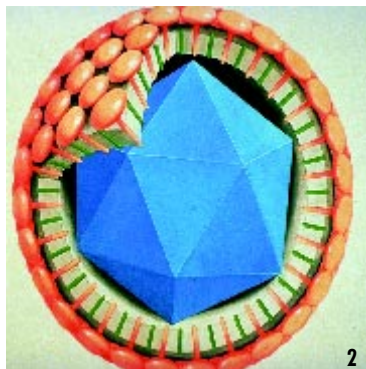
$V_1(M)$ ja lipiidiga ümbriku. $V_2(C)$ koos RNAGA moodustab tuuma (3). PEV esineb looduses kahe alatüübina, mille viirusproteiinid erinevad mõnevõrra üksteisest. Viiruse lääne alatüüp on levinud Lääne- ja Kesk-Euroopas ning endise Nõukogude Liidu Euroopaosas. Ida alatüüp domineerib Venemaa idaosas.

Kliinilised avaldused

PE inkubatsiooniperiood varieerub 2–28 päevani, olles tavaliselt 7–14 päeva. Haigus kulgeb iseloomulikul juhul bifaasiliselt. 1–8 päeva vältava algstaadiumi vältel avalduvad üldnähud: mõõdukas palavik, peavalu ja müalgia. Need sümptomid vastavad haiguse vireemiafaasile. Ligikaudu kolmandikul nakatunuist järgneb 1–20-päevasele, kõige sagedamini nädalasele sümptomiteta perioodile haiguse teine faas. Viimane kajastab PEV levikut kesknärvisüsteemi ning vastavalt kujuneb kergesti mitmesuguse raskusastmega meningoentsefaliit. Liikvoris ilmneb mononukleaarne ülekaaluga pleotsütoos ning selle vedeliku valgusisaldus suureneb. Entsefaliidi kõige raskem kulgu ilmneb täiskasvanutel, eriti neil, kes on vanemad kui 60 aastased. Lastel kulgeb haigus tavaliselt kergelt. Umbes 10% l haigestunutest võivad ilmnedu mootorsete kraniaalnärvide või perifeersetu närvidu kahjustusest tingitud pareesid. Haiglaravi kestus varieerub mõnest päevast mitme kuuni. Enamik patsiente tervistub täielikult. Siiski on mõned uuringud toonud esile mitmesuguseid residuaalnähte kuni 40% l patsientidest. Kõige sagedasemaks on osutunud kognitiivsed ja neuropsühhiaatrilised sümptomid, tasakaalu- ja koordinatsioonihäired, peavalu ja kuulmislanguus koos *tinnitus* ega, kuid samuti düsfaasia, ataksia, treemor ja pareesid (4, 5). Suremus ületab 15%, kuid Venemaal on haiguse fataalne lõpe olnud sagedam.

Laboratoorne diagnoos

Kuivõrd PE kliinilised avaldused ei ole spetsiifilised, vajab diagnoos laboratoorset kinnitust. Tänapäeval peetakse IgM antikehade leidmist vereseerumis ELISA-meetodi abil usaldusväärseks tõendiks PE suhtes juba kesknärvisüsteemi haaratusele viitavate sümptomite algfaasis (6). IgM antikehad jäävad kauaks püsima ja neid võib seerumis leida kuni 9 kuud pärast nakatumist.



1. Täiskasvanud emane *Ixodes* puuk omatüüplises biotoobis (niiskes ja rikkaliku alustaimestikuga keskkonnas)

2. Puukentsefaliidi viirus

3. Täiskasvanud emane *Ixodes* puuk roomamas nahal

Ravi ja profülaktika

Siiani ei ole PE suhtes spetsiifilist ravi ning patsientide käsitslus on suunatud sümptomite leevendamisele.

Profülaktikameetmete hulgas esikohal on puugihammustuste vältimine. Hele rietus võimaldab varakult näha ronivaid puuke ning on seetõttu efektiivne. Siiski on see kuulal suvepäeval ebarealistlik.

Isikud, kes elavad või külastavad regulaarselt PE suhtes endeemilisi piirkondi, peaks kaalutlema vaktsineerimist. Euroopas enim kasutatav vaktsiin (FSME-Immun®, Baxter, Austria) on kõrge puhtusastmega inaktiveeritud PEV antigeeni konservandivaba suspensioon. Intramuskulaarselt (täiskasvanuil eelistatavalt deltalihasesse) süstitud 3 annust tekitavad vähemalt kolm aastat kestva kaitse nakatumise eest (7). Immuunsuse säilitamiseks vajavad inimesed siiski iga kolme aasta järel lisadoosi. Täielikult immuniseeritute hulgas on PE äärmiselt haruldane. Vaktsineerimise kõrvalnähud on tavaliselt vähesed. FSME-Immun®-vaktsiini pikaajaline kasutamine on kinnitanud selle efektiivsust ja head talutavust.

Epidemioloogia

PE on paljudes Euroopa maades endeemiline. Teda esineb Saksamaalt läänes Vaikse ookeanini idas. Eestis on aastas sadu haigusjuhte. Enne vaktsineerimiskampaania algust 1982. a oli Austrias aastas ligikaudu 400 PE juhtu, ulatudes mõnel aastal 700 juhuni. Enam kui 5 miljoni inimese vaktsineerimine

on viimase aastakümne jooksul seal haigestumist märkimisväärselt vähendanud.

Ixodes ricinus ja *Ixodes persulcatus* on PEV olulisemad edasikandjad, kuid neid puugiliike on kokku 8.

PEV võib inimest nakatada ka enteraalsel teel, pastöriseerimata ning infitseeritud lehma- või kitsapiima joomisel. 1951. a nakatusid endises Tšehhoslovakkias enam kui 600 inimest puukentsefaliiti infitseeritud piima joomise tagajärjel ning 1971. a esines Slovakkias mitmeid haigusjuhte pärast seda, kui patsiendid olid söönud lambapiimast valmistatud juustu (8).

PEV tsirkulatsioon looduses on kompleksne protsess. PE looduslike kollete kujunemine oleneb mitmetest teguritest, nagu kliimaatilised tingimused, biotoobi omadused, nakatunud puukide tihedus ja omadused ning nende juurdepääs sobivatele "peremeestele" ühes viiruse kõrge tiitri ja vireemia küllaldase kestusega. Võrreldes LBga, mille levik näib olenevat üksnes nakkusohlike puukide hulgast, on PE levik enam seotud just teatud geograafiliste piirkondadega. PE leviku sellise teatud aladega piiritletuse põhjus ei ole teada.

PEV reservuaariks looduses on mitmed loomad. Näriliste viirustiiter püsib tavaliselt kõrge neil esineva 2–8päevase vireemia perioodi jooksul, kuid madalamate temperatuuride puhul vireemia pikeneb. PEV võib koos närilistega talvituda. Suuremate imetajate viirustiitrid on madalamad ja nendel kestev vireemia on lühem.

PEV transmissioon puugilt peremehele leiab aset toitumise ajal salivatsiooni teel, mis tähendab, et erinevalt *Borrelia burgdorferi*'i ülekandest antakse viirus puugitoitumise ajal vahetult ja kiiresti üle.

PEViga infitseeritud *Ixodes ricinus* puukide levimus ületab ka endeemilistes piirkondades harva mõnda protsenti.

PEV antikehi kandvaid inimesi endeemilistes piirkondades on 1–20%, ulatudes siiski mõnes inimrühmas, näiteks farmeritel ja metsatöölistel, 50%ni (9).

Viimase kahe aastakümne vältel on põhjapoolkeral registreeritud temperatuurid viidanud ilmsele globaalsele soojenemistendentsile. Viimane on fossiilsete kütuste põletamisel vabanevate kasvuhoonegaaside emissiooni tagajärg. Hiljuti Rootsis

tehtud uurimus tõi esile, et PE haigestumise kasv oleneb pehmetest talvedest ja kevade varasemast algusest. Need alarmeerivad leiud viitavad võimalusele, et puugipopulatsioon Põhja-Euroopas võib suurened ja puukide levitatavate haiguste arv kasvada (10).

Kokkuvõte

Hiljuti omandatud teadmised näitavad, et PE võib olla raskem haigus, kui arvasime mõned aastad tagasi. Ta võib põhjustada raskeid haigusjuhte, mille puhul on oht, et mitmesugused neuroloogilised jääknähud jäävad püsima. PE suhtes endeemilistes piirkondades elavaid ja puukidele eksponeeritud isikuid tuleks vaksineerida.

Kirjandus

1. Balashov YS. Bloodsucking ticks (*Ixodoidea*) – vectors of disease of man and animals (Engl transl). Misc Publ Entomol Soc Am 1972; 8:163–376.
2. Anderson JF. Epizootiology of Lyme borreliosis. Scand J Infect Dis 1991; Suppl. 77:23–34.
3. Heinz FX, Kunz C. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus. J Gen Virol 1982;62:271–285.
4. 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;28:271–224.
5. 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 Neurology 1997;244:230–238.
6. Hofmann H, Frisch-Niggemeyer W, Heinz F. Rapid diagnosis of tick-borne encephalitis by means of enzyme linked immunosorbent assay. J Gen Virol 1979;42:505–511.
7. Kunz C, Hofmann H, Heinz F. Immunogenicity and reactogenicity of highly purified vaccine against tick-borne encephalitis. J Med Virol 1980;6:103–109.
8. Gresikova M, Sekeyova M, Stupalova S, and Necas S. Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia. Intervirology 1975;5:57–61.
9. Gustafson R. Scand J Infect Dis 1994, suppl 92: 1–63.
10. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. Lancet 2001;358:16–18.

Summary

Tick-borne encephalitis (TBE) – a severe disease

This review describes the biology and epidemiological role of Ixode ticks and gives a comprehensive overview of the history, etiology, clinical manifestations and prophylaxis of TBE. This disease has been found to be an even more severe disease than was thought a few years ago. It has substantial morbidity and a high risk of various

serious persistent neurological sequelae. Individuals who live in TBE endemic areas and are exposed to ticks should therefore be recommended to undergo vaccination.

rolf_gustafson@baxter.com