

Starptautiskā zinātniski praktiskā konference “No zinātnes līdz praksei 2023”
RSU, BKUS 2023. gada 3. novembris

Sasniegumi zinātnē: ērču encefalīts - Latvijas “*know-how*”.



Prof. Dace Zavadska

BKUS Ģimenes vakcinācijas centrs

RSU Pediatrijas katedra

LZA korespondētājlocekle

Imunizācijas valsts padomes vadītāja



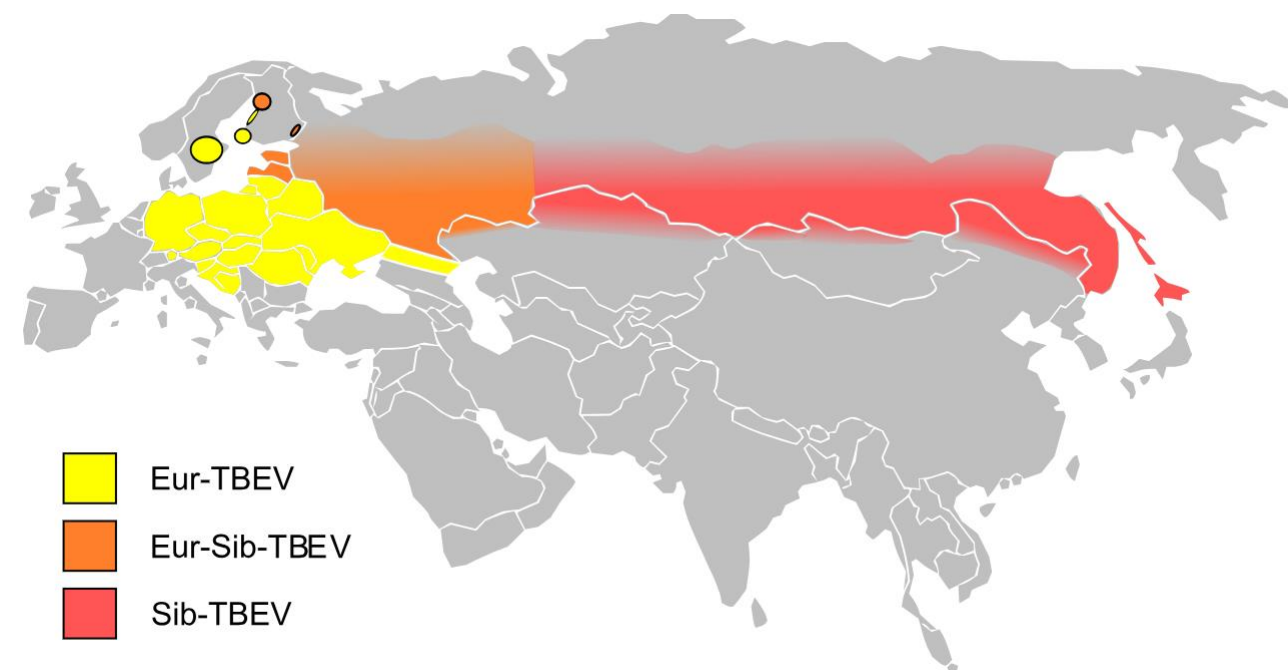
Veselības ministrija
IMUNIZĀCIJAS
VALSTS PADOME



Problēmas aktualitāte

ĒĒ endēmiskie reģioni pasaules kartē

ĒE vīrusa apakštipu izplatība



Ērču encefalīts ir nopietna akūta centrālās nervu sistēmas infekcijas slimība, kura var beigties ar nāvi vai ilgstošām seku parādībām

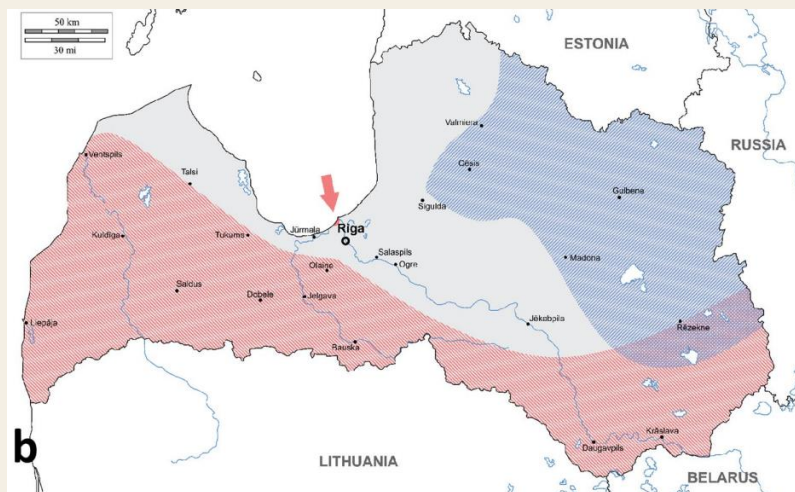
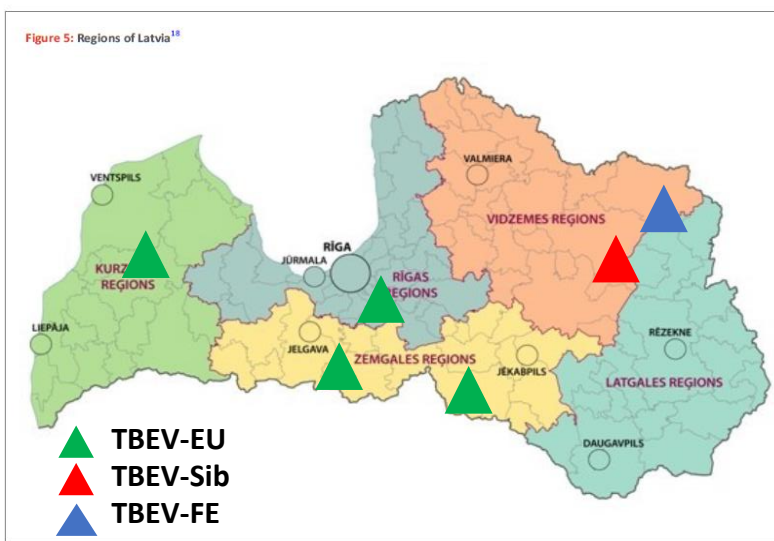
Ierosinātais *Flaviviridae* dzimtai piederošs ērču encefalīta vīruss

5 apakštipi: Eiropas (Eu-TBEV), Sibīrijas (Sib-TBEV), Tālo austrumu (FE-TBEV), Himalaju (Him-TBEV), Baikāla (B-TBEV)

Specifisku medikamentu ārstēšanai nav, BET IR droša un augsti efektīva profilakse

Nemot vērā augsto saslimšanas gadījumu skaitu, ērču aktivitāti un to inficētību ar ērču encefalīta vīrusu, **Latvija ierindojas starp tām valstīm Eiropā, kur ir palielināts risks saslimt gan tās iedzīvotājiem, gan ieceļotājiem**

Ērces un ĒEV apakštipi Latvijā



ĒEV prevalence ērcēs Latvijā:

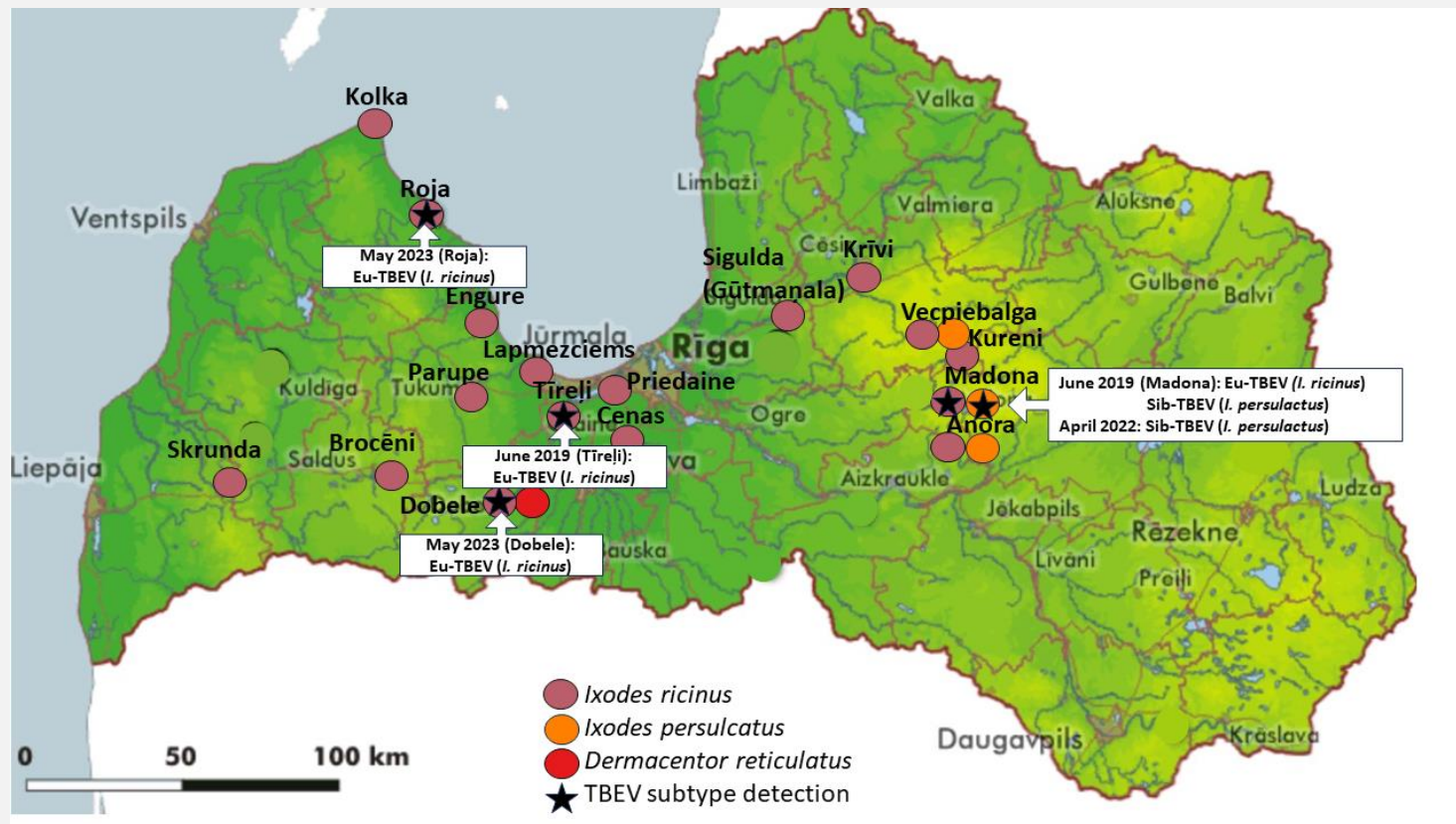
- *I. ricinus* ērcēs - 0.65%
- *I. persulcatus* ērcēs - 0.63%
- *D. reticulatus* ērcēs - 0.67%



Avots: Dr. Lidia Chitimia Dobler, Prof. Gerhard Dobler

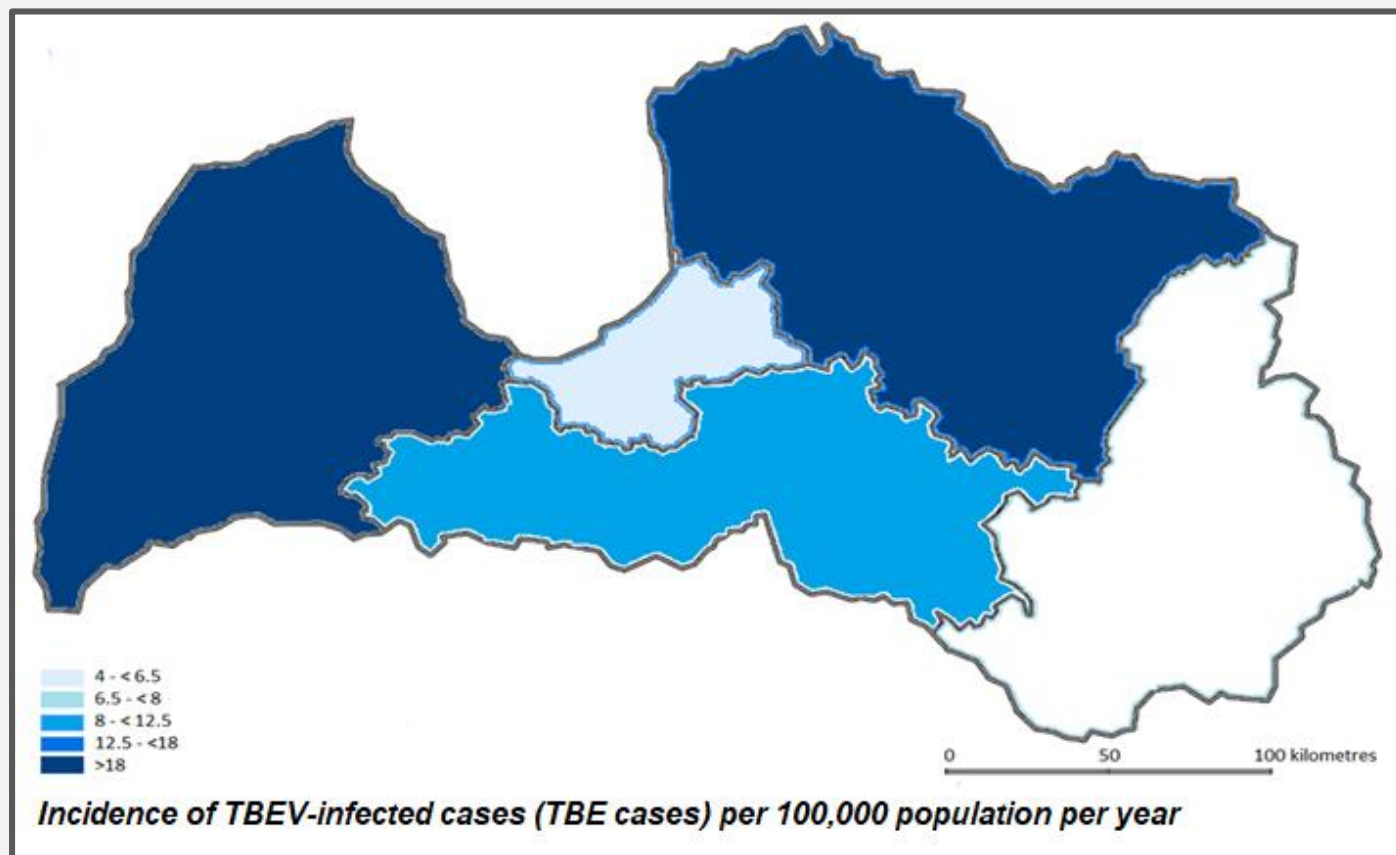
Latvijas ĒE vīrusa izolēšana 2019-2023

(pozitīvi ĒE-qPCR) un iegūts pilns genoms

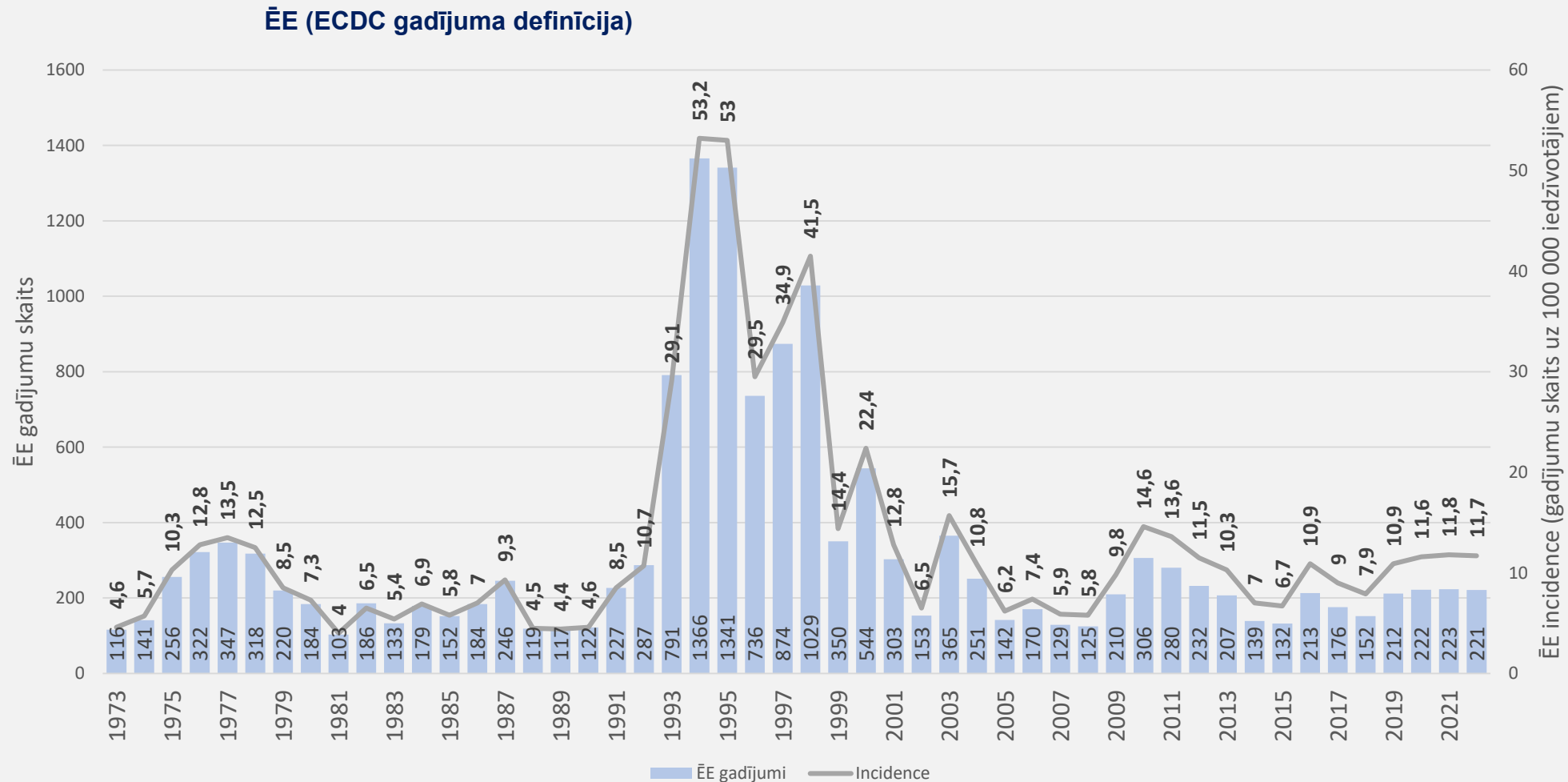


Reģionālā izplatība Latvijā

(ĒE incidence 2018-2020)



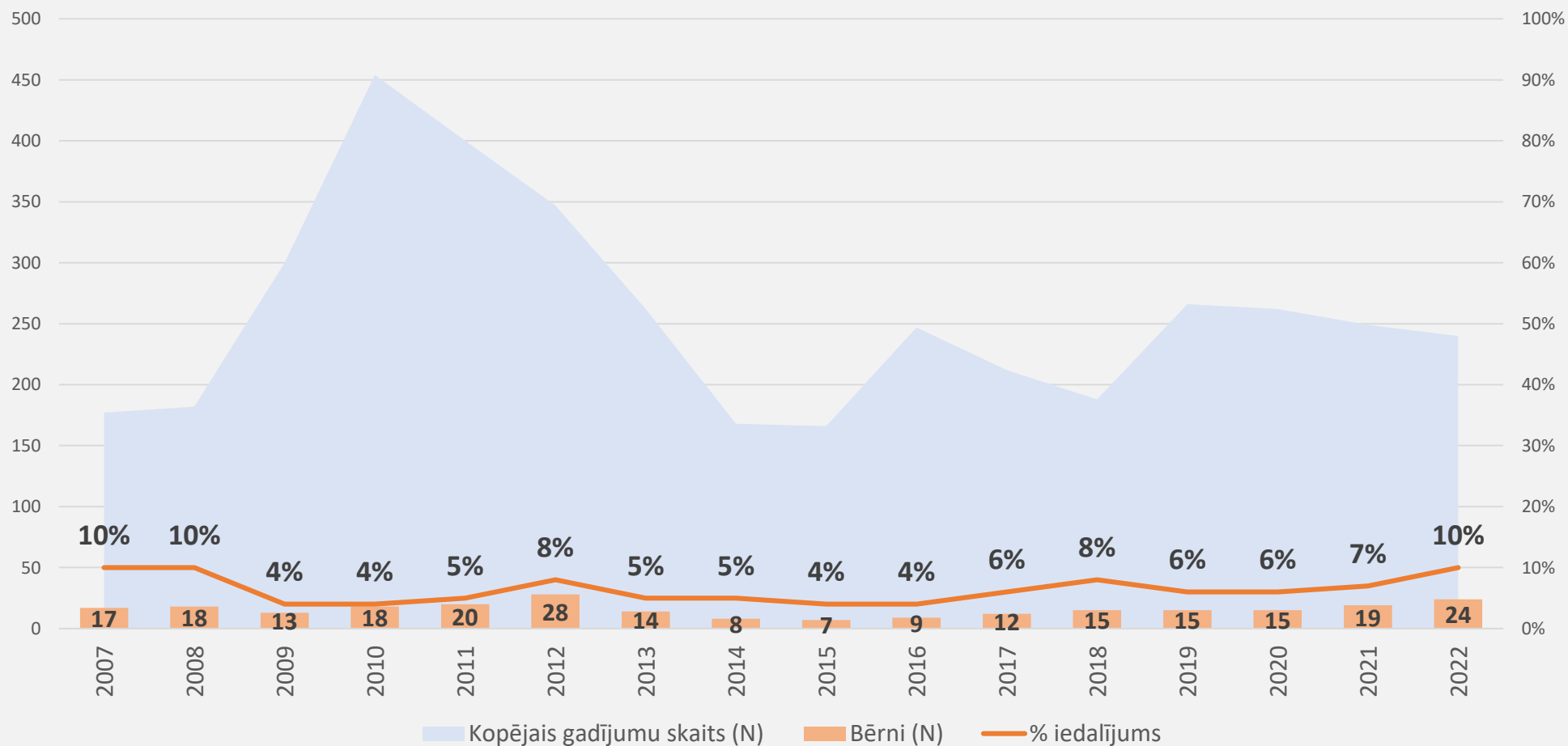
ĒE incidence Latvijā (1973-2022)



*Iedzīvotāju skaits Latvijā 1 875 757 (2022)

ĒE proporcija bērniem un pieaugušajiem Latvijā

*Bērnu vecuma (0-17 gadi) populācija – 19% 356 864 (2022)



Pētījumi Latvijā

IIR* un Clinical Research Collaboration pētījumi

TESLa 1 - Tick Borne Encephalitis:
Epidemiological and clinical data evaluation
in Latvia (**2016** – 2017)

A-F study - Open-label Phase IV Study to
Investigate Broad- and Cross-neutralizing
Antibodies after Primary Vaccination with Two
Different TBE Vaccines (2018 - 2024)

TESLa 2 - TBE Epidemiological study and
field effectiveness in Latvia (2017—2022)

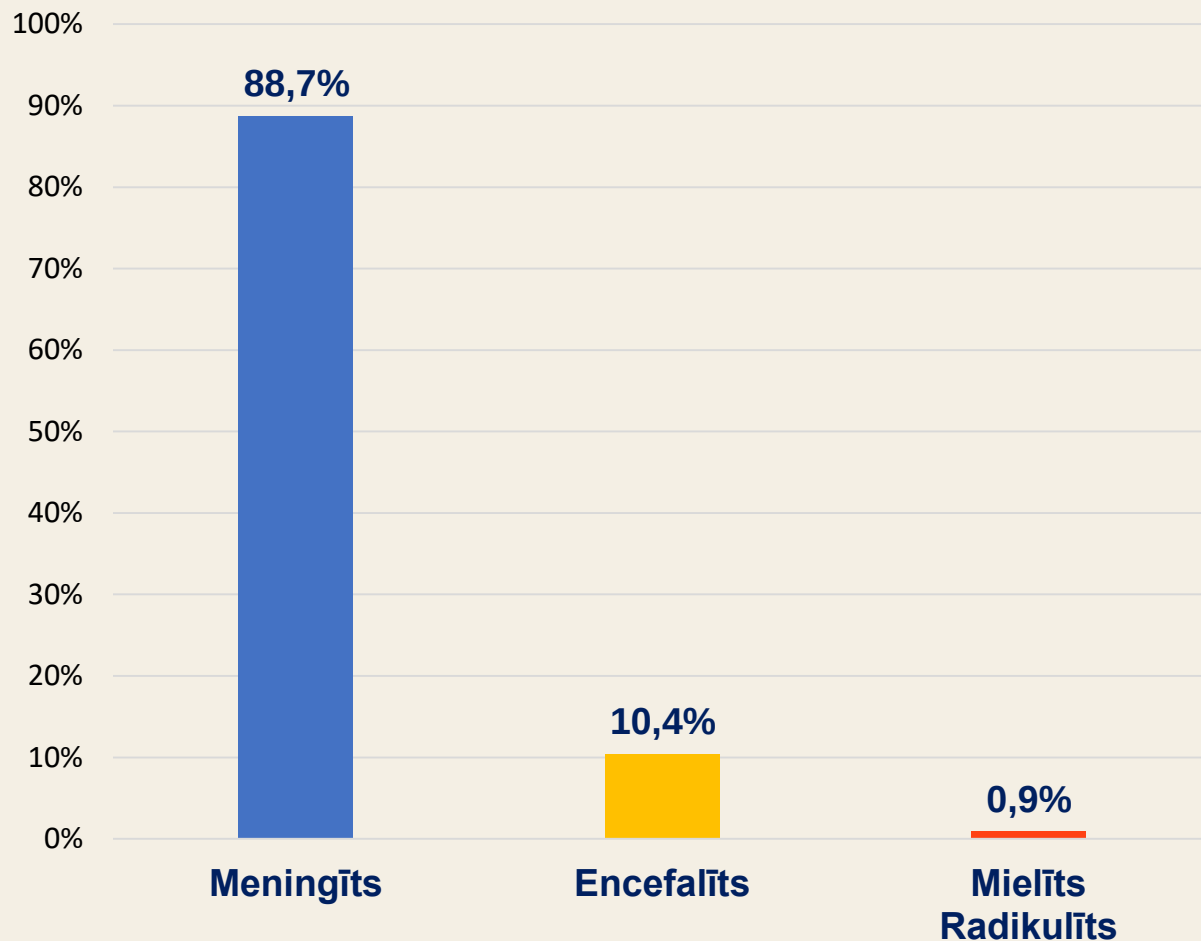
Seroprevalence study - Tick-Borne
Encephalitis Seroprevalence and Virus-Specific
Antibody analysis in Latvia (2020-2023)

TESLa 3- Epidemiology of Tick-borne Encephalitis in
Latvia – TBE and non-CNS TBEV infection case
comparison and sequelae (2021- 2025)

Study to estimate FSME-
IMMUN® vaccine effectiveness
in Latvia, 2024-2025 ???

**IIR – Investigator Initiated Research*

Ērču encefalīts – klīniskās formas Latvijā



2018 - 2022;
n=1031

16 nāves no ĒE! RIP

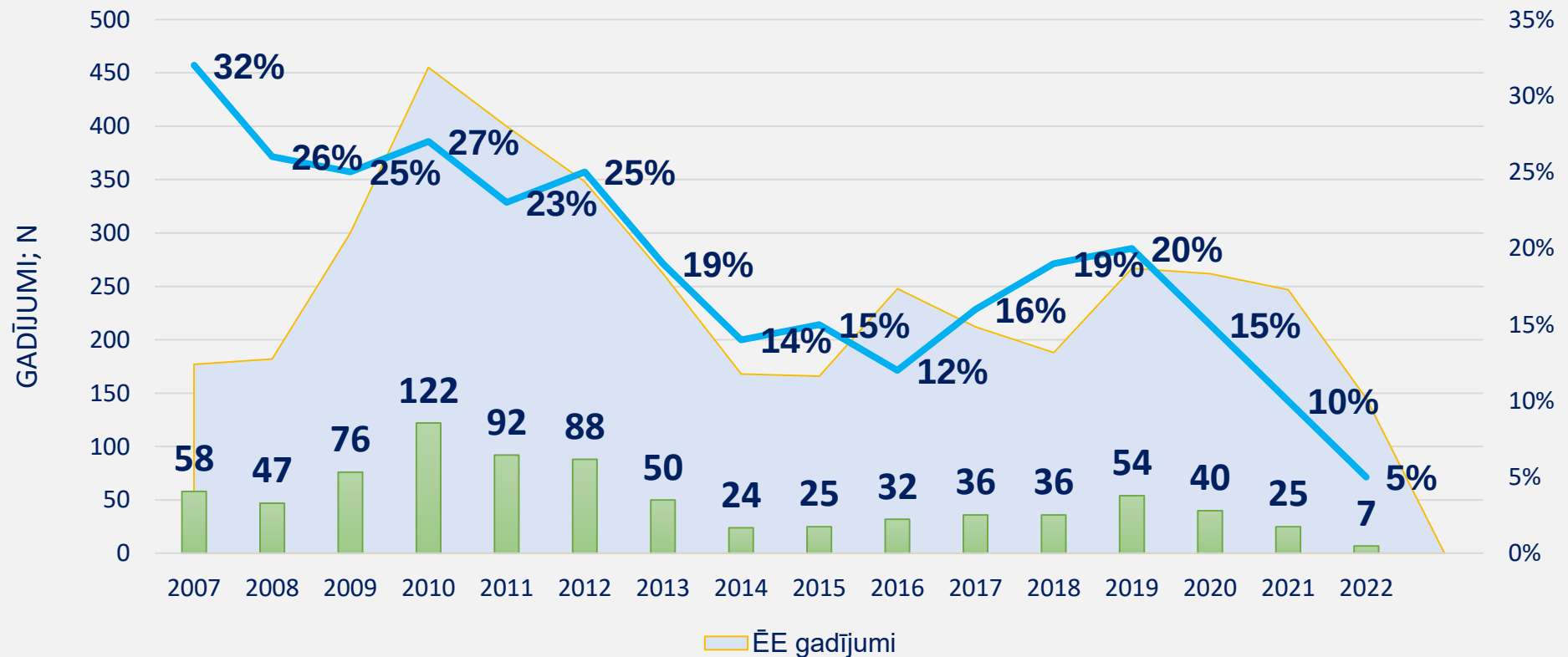
- Visi nevakcinēti
- Vid vecums 67 gadi (robežas: 39-84 gadi)
- Klīniskās formas:
 - Meningīts – 5
 - Encefalīts – 10
 - Mielīts - 1

Ērču encefalīta bez CNS iesaistes - rezultāti

Kopā Latvijā laikā no 2007-2022 tika analizēti 4027 ērču encefalīta gadījumi:

- 812 gadījumos konstatēja ērču encefalītu bez CNS iesaistes – neatbilda ECDC klīniskā gadījuma definīcijai
- Šajā laika periodā ērču encefalīts bez CNS iesaistes bija 20.1% seroloģiski apstiprinātiem gadījumiem

Ērču encefalīta gadījumi bez CNS iesaistes (2007-2022); N; %



Ērču encefalīts – bērni un pieaugušie

Demogrāfiskie dati bērniem

Vidējais vecums bērniem – 9 gadi
Zēni – 67.5%

ĒEV un ĒE gadījumi, pēc vecuma grupām, 2018-2020

	Bērni ≤17 gadi	Pieaugušie 18+ gadi
<u>587 ĒE gadījumi (ar CNS simptomiem)</u>	42/ 46 (91.3%)	545/ 670 (81.3%)
129 bez-CNS ĒE gadījumi	4/ 46 (8.7%)	125/ 670 (18.7%)
Kopā <u>716 ĒEV infekcijas gad (bez-CNS + CNS simptomiem)</u>	46	670

Klīniskais raksturojums pēc vecuma grupām, 2018-2020

	Bērni ≤17 gadiem (n=42)	Pieaugušie 18+ (n=545)
ĒE klīniskā forma		
Meningitis	36 (86%)	481 (87%)
Meningo-encephalitis	6 (14%)	50 (9%)
Encephalitis	0	12 (2%)
Meningo-encephalo-myelitis	0	6 (1%)
Encephalo-myelitis	0	1 (0.2%)
Slimības smagums*		
Viegla	26 (62%)	293 (54%)
Vidēja	10 (24%)	151 (28%)
Smaga	0	47 (9%)
Nav datu	6 (14%)	54 (10%)
Stacionēšana		
Mediānais dienu skaits (IQR)	8.5 (6-11)	12 (10-15.5)
Hospitalizācija >12 dienas	6 (14%)	185 (34%)
ĒE kā sākotnējā diagnoze	13 (31%)	292 (56%)
Iznākums		
Miruši	0	13 (2%)
Izrakstīti ar parēzi	0	21 (4%)
monoparēze	0	3 (0.6%)
hemiparēze	0	5 (0.9%)
paraparēze	0	5 (0.9%)
tetraparēze	0	8 (1.5%)

Ērču encefalīta sekas bērniem

Pēdējās piecgades dati apstiprina,
ka **bērniem ĒE rada risku nepilnīgai atveseļošanās iespējai:**

- Aptuveni 70% bērnu pēc akūtas slimības novēro 3 reziduālos simptomus (piemēram, galvassāpes, nogurums, atmiņas problēmas, aizkaitināmība, koncentrēšanās problēmas utt.)
 - Apmēram 40% bērnu novērotas klīniski nozīmīgas izpildfunkcijas problēmas – tiek traucēta kāda noteikta funkcija, piem. ir parēzes, kognitīvi traucējumi, jušanas traucējumi u.c.
-
- bērni, kuri izslimojuši ĒE, uzrāda zemākus rezultātus strukturētos neiroloģiskos izmeklējumos un testos, kā arī uzrāda ievērojami traucētu uzmanību un psiho-motoro ātrumu
 - skrīnējot uz neiroattīstības problēmām (piem., izpildes funkcijas, atmiņa, motorās prasmes, uzvedība u.c.) ar validētu anketu, ĒE bērniem ir būtiski vairāk grūtību, galvenokārt ar atmiņu, izpildes funkcijām un uztveri

Inovativā diagnostika

NS1 antivielas

Jauna imūnkīmiska metode (NS1 ELISA) ērču encefalīta vīrusa apakštipu specifisko antivielu noteikšanai un antivielu ierosinātāja diferencēšanai

Tradicionālā ELISA:

- Tradicionālā ELISA metode nosaka antivielas pret ērču encefalīta vīrusa **E (“apvalka”) proteīnu**
- Tests būs pozitīvs gan dabiskas inficēšanās, gan vakcinācijas ierosinātu antivielu rezultātā
- Vakcīna satur šo antigēnu

NS1 ELISA

- Nosaka antivielas pret ērču encefalīta vīrusa **NS1 (“kodola”) proteīnu**
- Tests nosaka vīrusa specifiskās antivielas, kas veidojušās TIKAI pēc dabiskas inficēšanās ar vīrusu
- Vakcīna šo antigēnu nesatur

Starprezultāti

ĒE vīrusa specifisko antivielu seroprevalence Latvijas iedzīvotāju vidū (N=1020)

- 64.6% nav vakcinēti pret ērcu encefalītu vīrusu

Sarp nevakinētajiem ĒEV specifiskās IgM antivielas ir pozitīvas 2.4%, savukārt, **IgG antivielas ir pozitīvas 15.9% (ELISA)**

- 33.4% ir vakcinēti, t.i. saņēmuši vismaz vienu vakcīnas devu

Sarp vakcinētajiem ĒEV specifiskās IgM antivielas ir pozitīvas 2.4%, savukārt IgG antivielas ir pozitīvas 82.3% (ELISA)

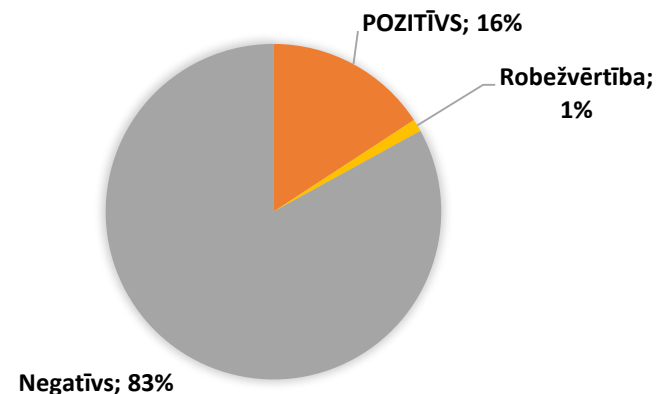
1020 paraugi
no 5 Latvijas reģioniem:
Rīgas reģions
Kurzeme
Vidzeme
Latgale
Zemgale

341 (33.4%)
Vakcinēti
(ar vismaz 1 vakcīnas devu)

659 (64.6%)
Nevakinēti

20 (2%)
Vakcinācijas statuss
nav zināms

ĒEV specifiskās IgG antivielas nevakinētu
iedzīvotāju vidū



ĒEV specifisko antivielu seroprevalence Biobankas paraugos (N=200)

- ĒEV specifiskās IgG antivielas ir pozitīvas 32.5% ar ELISA (vakcinācijas statuss nav zināms)
- **ĒEV NS1 ELISA IgG antivielas pozitīvas 13.8% IgG POZ Biobankas paraugu vidū (9 pacientiem)**
jeb **4.5% no visiem** Biobankas paraugiem

7 pacienti ar Eiropas apakštipa a/v

1 pacients ar Sibīrijas apakštipa a/v

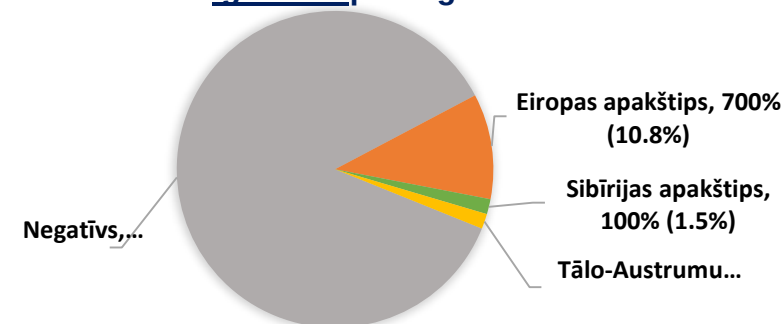
1 iespējams Tālo Austrumu apakštipa saslimšanas gadījums

200 paraugi
no RAKUS/ LIC
laboratorijas
Biobankas

65 paraugi (32.5%) ELISA
IgG pozitīvi

135 paraugi (67.5%)
ELISA IgG negatīvi

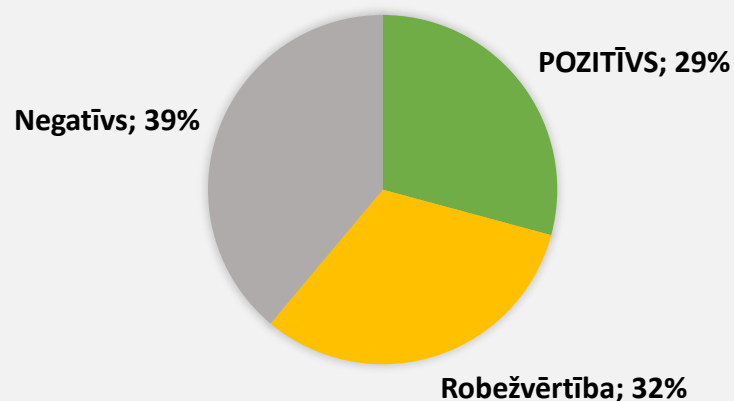
ĒEV NS1 specifiskās IgG antivielas Biobankas
IgG POZ paraugu vidū



ĒEV vīrusa specifiskās antivielas akūtu ērču encefalīta pacientu vidū, 2020-2021 (N=130)

- ĒEV specifiskās IgM antivielas ir pozitīvas 98.5% ar ELISA (Viditest)
- ĒEV specifiskās IgG antivielas ir pozitīvas 96.2% ar ELISA (Viditest)

ĒEV specifiskās NS1 IgG antivielas AKŪTU ĒRČU
ENCEFALĪTA pacientu vidū (vidēji 7. slimības diena)



- 73 (92.4%) pacienti inficējušies ar Eiropas apakštipu
- 5 (7.6%) pacienti inficējušies ar Sibīrijas apakštipu

ĒĒ un ĒEV infekcijas profilakse

**Efektīvas etioloģiskas terapijas nav,
ārstēšana ir tikai simptomātiska!**

ĒE vakcīnas efektivitāte

TESLa-2 pētījums

“Epidemiology of Tick-borne Encephalitis and Field Effectiveness of TBE Vaccination in Latvia”

Mērķi:

- Noteikt ērcu encefalīta un ar ĒE vīrusu inficēto pacientu incidenci Latvijā (**valsts mēroga populācijas pētījums**) 2018.-2020. gadā
- **Noteikt ĒE vakcīnas efektivitāti (VE), t.sk. TicoVac vakcīnas VE, pret dažādiem infekcijas iznākumiem:**
 - ĒE vīrusa infekcija,
 - hospitalizācija ĒE dēļ,
 - ārstēšanās IT nodaļā,
 - ilgstoša hospitalizācija (>12 dienas),
 - ērcu encefalīts,
 - vidēji smagas vai smagas gaitas ĒE,
 - nāve.

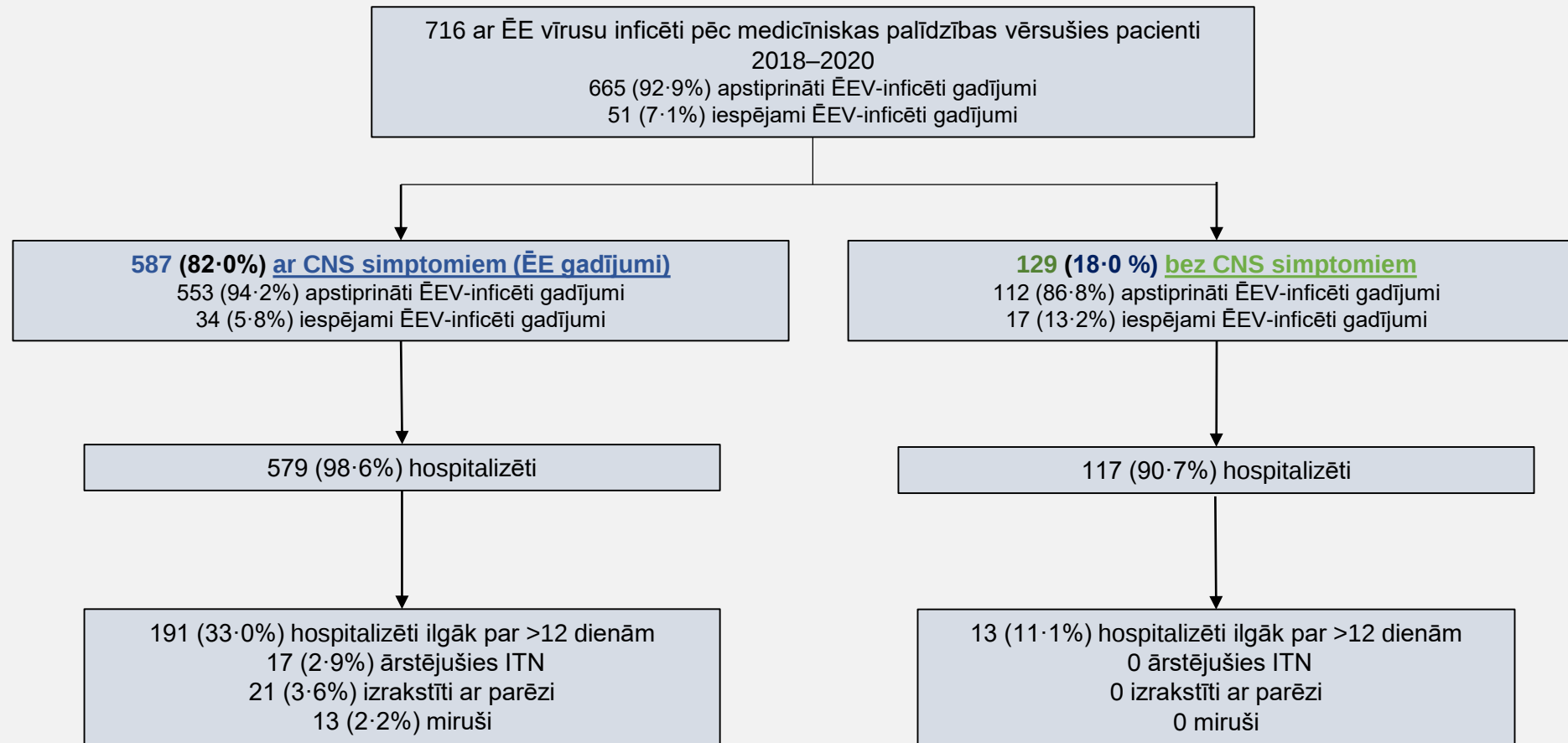
Metodes:

TESLa-2 study

Iedzīvotāju skaits Latvijā 1 907 675 (2020)

- RSU pētījuma komanda veica aktīvu ĒE vai ĒEV inficētu personu uzraudzību, kuri ar dažādām sūdzībām laika posmā no 2018.-2020.gadam vērsās pēc medicīniskās palīdzības:
 - sadarbībā ar 15 slimnīcām, kur ĒE pacienti vispār varētu tikt hospitalizēti
 - SPKC (Slimību profilakses un kontroles centru)
 - NMRL (Nacionālo mikrobioloģijas references laboratoriju)
- RSU pētnieki par visiem ar ĒE vīrusu inficētajiem pacientiem aizpildīja elektronisku slimības datu anketu (RedCap datubāzē) – **iegūti valsts mēroga populācijas dati**
- IPSOS 2019. un 2020.gadā veica visu Latvijas populāciju aptverošu aptauju par vakcināciju pret ērču encefalītu

ĒE vai ĒEV inficētas personas, kas ar dažādām sūdzībām vērsās pēc medicīniskās palīdzības Latvijā laikā no 2018.–2020.gadam



IPSOS aptauja Latvijas populācijā par vakcināciju pret ĒE 2019. un 2020.gadā

	<u>vispārējā populācijā</u>	<u>vecumā no 1-15 gadiem</u>	<u>16+ gadiem</u>
Nevakcinēti	35.5%	41.0%	34.5%
Nezināms	8.0%	6.0%	8.5%
Saņemta ≥ 1 deva	56.5%*	53.0%	57.0%
Pilnībā vakcinēti	24.2%	23.9%	24.2%
Daļēji-vakcinēti	32.3%	29.1%	32.8%
 Saņēmuši <i>Tico-Vac</i>	20.7%	26.7%	19.1%
Pilnībā vakcinēti	8.4%	12.1%	7.4%
Daļēji vakcinēti	12.3%	14.6%	11.7%

*2015.gada dati: 52.5% no visas populācijas saņēmuši ≥ 1 ĒE vakcīnas devu (Erber W, Schmitt H-J. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2018)

Vakcinācijas statuss ar ĒEV inficētām personām, 2018-2020

	<u>716 ĒE vīrusa-inficēti gadījumi</u>	<u>587 ĒE gadījumi</u>
Nevakcinēti	699 (98%)*	576 (98%)
Nezināms	4 (0.6%)	3 (0.5%)
Saņemta ≥ 1 deva	13 (1.8%)	8 (1.4%)
Pilnībā vakcinēti	4 (0.6%)	2 (0.3%)
Daļēji vakcinēti	8 (1.1%)	5 (0.9%)
Nezināms	1 (0.1%)	1 (0.2%)
<u>Vakcinācijas datu avots</u>		
Potēšanas pase	7 (1.0%)	5 (0.9%)
Ģimenes ārsts	3 (0.4%)	0
Medicīniskie dokumenti	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Personīga informācija	1 (0.1%)	1 (0.2%)
<u>Vakcīna</u>		
<i>Tico-Vac</i>	10 (1.4%)	6 (1.0%)
Pilnībā vakcinēti	4 (0.6%)	2 (0.3%)
Daļēji vakcinēti	6 (0.8%)	4 (0.7%)
<i>Encepur</i>	1 (0.1%)	1 (0.2%)
Nav zināms	2 (0.3%)	1 (0.2%)

*Laikā no 2007-2018.gadam, 98% ĒEV inficēto gadījumi bija nevakcinēti, bet 1.7% saņēmuši ≥ 1 devu kādu no ĒE vakcīnām (Erber W, et al. *Vaccine* 2022)

ĒE vakcīnas efektivitāte, 2018-2020

	Tikai 2 devas, savlaicīgi (95% CI)	≥3 devas, savlaicīgi (95% CI)	≥3 devas un >10 gadi pēc pēdējās devas (95% CI)
<u>Laboratori apstiprināta vai iespējama ĒE infekcija</u>			
Infekcija	98,5 (89.7-99.8)	99.2 (97.8-99.7)	97.6 (92.5-99.2)
Infekcija ar hospitalizāciju	98.5 (89.4-99.8)	99.1 (97.7-99.7)	97.5 (92.3-99.2)
Infekcija bez CNS iesaistes	-	97.6 (90.4-99.4)	90.8 (62.9-97.7)
Infekcija ar CNS simptomiem (ĒE)	98.2 (87.5-99.8)	99.5 (98.0-99.9)	99.0 (93.0-99.9)
ĒE ar hospitalizāciju	98.2 (87.3-99.7)	99.5 (97.9-99.9)	99.0 (92.9-99.9)
Vidēji smaga vai smaga slimības gaita	95.0 (64.1-99.3)	99.3 (94.8-99.9)	97.2 (80.0-99.6)
ĒE hospitalizācija >12 dienām	94.6 (61.2-99.2)	99.2 (94.4-99.9)	-
<u>Laboratori apstiprināta ĒE infekcija</u>			
Infekcija ar CNS simptomiem (ĒE)	98.1 (86.7-99.7)	99.5 (97.8-99.9)	99.0 (92.6-99.9)
ĒE ar hospitalizāciju	98.1 (86.5-99.7)	99.5 (97.8-99.9)	98.9 (92.5-99.9)
Vidēji smaga vai smaga slimības gaita	94.7 (62.4-99.3)	99.2 (94.6-99.9)	97.1 (79.1-99.6)
ĒE hospitalizācija >12 dienām	94.1 (58.1-99.2)	99.2 (94.0-99.9)	-

Novērstie ĒE vīrusa infekcijas vai ĒE gadījumi, 2018-2020

ĒE vīrusa infekcijas gadījumi

No 2018.-2020.gadam ar vakcināciju novērstie ĒE vīrusa infekcijas gadījumi
= 603 paredzētie gadījumi gadā – 239 ĒE gadījumi gadā =

Gadā Latvijā ar vakcināciju novērsti 364 ar ĒE vīrusa inficēšanās gadījumi!

ĒE gadījumi

No 2018.-2020.gadam ar vakcināciju novērstie ĒE gadījumi
= 498 paredzētie gadījumi gadā -196 ĒE gadījumi gadā =

Gadā Latvijā ar vakcināciju novērsti 302 ar ĒE gadījumi !

Patients.

- 2021.gada 16.septembrī (3.SD) BKUS NMPON vēršas zēns 15.g.v, kurš **slimo 2 dienas** ar paaugstinātu temperatūru virs 38,0°C, intermitējoša rakstura galvassāpēm un sāpēm muguras lejasdaļā, kakla daļā. Sūdzas arī par sliktu dūšu. **No 3.SD** rīta – tirpšana labajā kājā. Neuroloģiski – sprandas stīvums, pozitīvs Kērniga sy. Fotofobiju noliedz.
- Ērces kodums bijis jūnijā. Ērci pats izrāvis – nav pārbaudīta
- Pret ĒE **nav vakcinēts**
- Hroniskas saslimšanas noliedz, līdz saslimšanai – vesels.
- Dinamikā **jau NMPON** atzīmē nespēju urinēt, nespēku kājās un rokās
- BKUS NMPON tiek veikta lumbālpunkcija, kur klīniskajās analizēs citoze - 452 šūnas ar >mononukleāriem 163 /ul (89 Ly, 74 Mo), **289 polimorfonukleāriem/ul** (289 Neu). **Bioķīmijā >olbaltums 0.83 g/l**, glikoze - N.
- Uzsākta terapija ar aciklovīru, ceftriaksonu → tālākai terapijai stacionē infekciju profila nodaļā.
- Dinamikā progresē apgrūtināta, tahipnojiska elpošana, tetraparēze, rīšanas traucējumi → **5.SD tiek stacionēts ITN** tālākai terapijai, stāvoklim uzlabojoties 8.SD pacientu pārved uz neiroloģijas nodaļu

- ĒEV antivielas IgM, IgG likvorā pozitīvas, tiek atcelts aciklovīrs, ceftriaksons.
- **11.SD grūti noturēt** saturāciju, atkārtoti palielināts asinsspiediens, pacients dezorientēts laikā, telpā, personā, progresē tetraparēze, nespēj norīt šķidrumu → **atkāroti stacionē ITN**
- No 11.-15.SD pacients intubēts. 15.SD tiek izveidota traheostoma MPV tālākai nodrošināšanai
- ITN zēns tiek barots caur nazogastrālo zondi, diurēze tiek nodrošināta ar ilgkatetru
- Saņēmis i/v metilprednizolonu pulsterapijas kursu dēļ aizdomām par smadzeņu tūsku
- ITN saņēmis antibakteriālu terapiju (PIP/TAZ) dēļ atkārtotiem ķ.t. pacēlumiem
- Vispārējam stāvoklim uzlabojoties pacientu **47.SD pārved uz neiroloģijas nodaļu tālākai terapijai un rehabilitācijai**, kur ārstējas līdz 78.SD
- 63.SD ar konsīlija lēmumu piešķirta paliatīvā aprūpe
- **78.SD** pacients tiek **pārvests uz rehabilitācijas nodaļu** Gaīlezera novietnē. Pārvešanas brīdī pacients spēj ar staigulā palīdzību pastaigāt, nedaudz norīt šķidrumu, cietu ēdienu (lielākoties tomēr ēdienu saņem caur PEG zondi), elpot spontāni, naktī saņem elpošanas atbalstu caur traheostomu, spēj pāris vārdus čukstus pateikt, komunicē ar žestu palīdzību
- Pēc izrakstīšanas ilgstošs, aktīvs rehabilitācijas kurss

Pacients ĒE slimības gaitā:

- Ārstējoties slimnīcā saņēmis 24 medikamentus
- Stacionārā pavadīto dienu skaits - 76
- Mākslīgo elpināšanu saņēmis 29 dienas
- 2022.gada augusts (pēc 11 mēnešiem) – traheostomas evakuācija
- 2022.gada novembrī (pēc 13 mēnešiem) evakuēta PEG zonde
- Neirologa vizīte pēc gandrīz 2 gadiem - aktīvas sūdzības nav
- Zēns staigā, brauc ar riteni; rīšanas, elpošanas grūtības nav. Ir grūtības ar mācībām, tāpēc ka trūkst motivācijas tālmācībās. Atkārtoti apgūs 10.klasi no 2023.gada septembra.

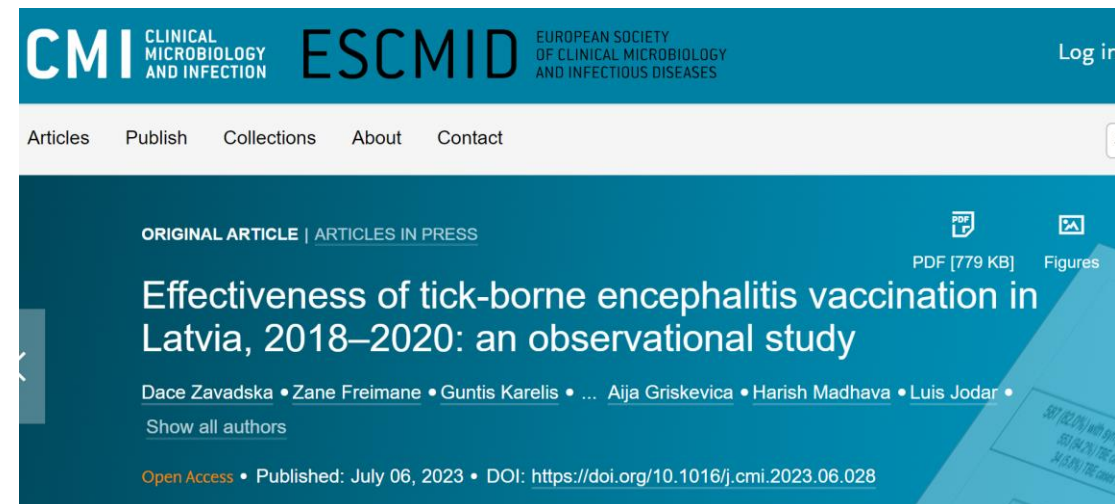
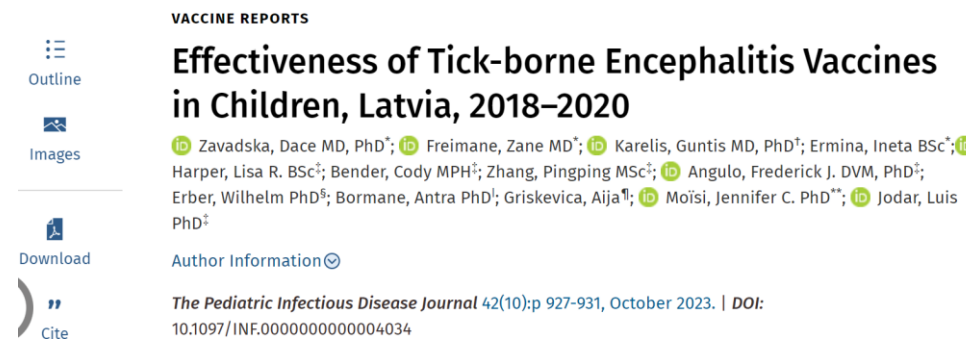
Ir cita iespēja:

**Gadā Latvijā ar vakcināciju novērsti 364 ar ĒE vīrusa
inficēšanās gadījumi !**

Gadā Latvijā ar vakcināciju novērsti 302 ar ĒE gadījumi !

Publikācijas

- Stenda referāti 12
- Uzstāšanās konferencēs ar mutisku referātu - 11
- Tēzes - 10
- Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datu bāzēs - 5
- Zinātniski raksti Latvijā un ārvalstīs izdots recenzējamās izdevumos – 2
- Sadaļa starptautiskā grāmatā - 1



DOI: 10.1097/INF.0000000000004034
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.06.028>

Paldies lieliskajai ĒE pētījumu komandai!



Paldies!

Jautājumi ?