

Энцефалиты в клинической практике – так ли все просто?

(Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с энцефалитом Американского общества инфекционных болезней)

И.А. Карпов¹, Е.Ф. Качанко², А.И. Василенко¹, Ю.Л. Горбич¹,
Н.В. Соловей¹, Е.П. Кишкурно³

¹ Кафедра инфекционных болезней БГМУ, Минск, Беларусь

² Республиканская больница Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

³ Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций БелМАПО, Минск, Беларусь

Представлен обзор современных подходов к этиологической диагностике, лечению и ведению больных с энцефалитами с позиции доказательной медицины. В основу обзора легли опубликованные результаты исследований в данной области, в том числе последние рекомендации Американского общества инфекционных болезней. Описаны критерии определения понятия энцефалита, клинико-эпидемиологические осо-

бенности заболевания, вызванного различными возбудителями, подходы к лабораторно-инструментальной диагностике и специфической терапии в зависимости от предполагаемой и подтвержденной этиологии патологического процесса.

Ключевые слова: энцефалит, практические рекомендации, диагностика, терапия.

Encephalitis in Clinical Practice – Is That Simple?

I.A. Karpov¹, E.F. Kachanko², A.I. Vasilenko¹, Yu.L. Gorbich¹,
N.V. Solovey¹, E.P. Kishkurno³

¹ Department of Infectious Diseases, Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Hospital, Minsk, Belarus

³ Department of Infectious Diseases, Belarus Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

In this review currently available data on the etiological diagnosis, management and treatment of encephalitis are discussed in accordance with the principles of evidence-based medicine. The article represents data in this research field, including recent IDSA guidelines. Standards of encephalitis definition, clinical and epide-

miological features of various causative agents, diagnostic approaches and therapy depending on presumptive or confirmed etiology are described.

Key words: encephalitis, guidelines, diagnosis, therapy.

Контактный адрес:

Игорь Александрович Карпов

Эл. почта: igorkarpov57@mail.ru

Пациенты с энцефалитом в большинстве случаев нуждаются в длительном лечении в условиях специализированного стационара, требуют проведения многочисленных дорогостоящих диагностических исследований и зачастую имеют неблагоприятные клинические исходы, включая потерю трудоспособности и смерть, что может быть обусловлено неадекватными подходами к диагностике и тактике ведения данной категории больных. Несмотря на полный комплекс лабораторно-диагностического обследования пациентов с энцефалитом, этиология его от $1/3$ до $2/3$ всех случаев остается невыясненной. Все вышесказанное подчеркивает актуальность проблемы диагностики и ведения пациентов с вирусными энцефалитами, а также заставляет искать оптимальные пути ее решения.

Цель настоящей публикации – ознакомить клиницистов с ранее изданными рекомендациями по диагностике и ведению больных с энцефалитом, предложенными экспертами Американского общества инфекционных болезней. Рекомендации основываются на доказательных данных, источники и категории качества которых приведены в табл. 1.

онные, чаще вирусные, энцефалиты. В некоторых случаях возможны постинфекционные или поствакцинальные (демиелинизирующие) процессы, например постветряночный мозжечковый синдром, в основе которых лежат аутоиммунные процессы. Сюда относятся и энцефаломиелиты с преимущественным поражением белого вещества головного мозга. Наконец, третья, достаточно частая группа заболеваний, связана с развитием паранеопластических процессов. Интересны дискуссионные моменты, имеющие место вокруг термина токсико-метаболическая энцефалопатия. Как правило, в этих случаях ЦНС вовлечена на фоне развернутой клинической картины инфекционного заболевания. Иллюстрацией этого положения может служить клиническая картина легионеллеза.

Несмотря на наличие современных методов исследования, у большинства пациентов установить этиологию энцефалита не представляется возможным. Так, этиология 30–62% энцефалитов остается нерасшифрованной [2]. Существует мнение, что многие инфекционные агенты могут вызвать развитие энцефалита, в большинстве слу-

Таблица 1. Категории доказательств для обоснования применения их в клинических рекомендациях

Категория доказательств	Определение
A	Высокий уровень доказательств в пользу применения рекомендации
B	Средний уровень доказательств в пользу применения рекомендации
C	Низкий уровень доказательств в пользу применения рекомендации
Источник доказательств	
I	Доказательства основаны на ≥ 1 хорошо спланированном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании
II	Доказательства основаны на ≥ 1 хорошо спланированном клиническом исследовании без рандомизации; когортных исследованиях или аналитических исследованиях типа «случай-контроль» (желательно включающих более 1 центра); существенных результатах неконтролируемых исследований/экспериментов
III	Рекомендации основаны на мнении научных сообществ, мнении экспертов, клиническом опыте, результатах описательных исследований

Безусловно, следует учитывать локальные эпидемиологические особенности при применении данных рекомендаций в странах СНГ.

Энцефалит: определение, клинико-эпидемиологические особенности

Энцефалит, по определению, является воспалением головного мозга. Этот термин принято употреблять в тех случаях, когда имеются клинические и патологоанатомические признаки вовлечения в инфекционный процесс гемисфер головного мозга, ствола мозга и мозжечка [1]. С известной степенью условности энцефалиты можно разделить на три категории. Наиболее частыми являются инфекци-

онные – это вирусы. Однако способность к нейровирусной инвазии распространена среди бактерий, вирусов, грибов и паразитов не очень широко. Например, менингококковая инфекция, вызывающая тяжелые менингиты, скорее имеет септическую основу. Вовлечение мозговых оболочек является следствием гематогенной диссеминации менингококков и вызываемого ими цитокинового выброса. Аспергиллы индуцируют окклюзию сосудов (повреждая эндотелий) с соответствующей клинической симптоматикой [3]. В то же время, нейротропные вирусы имеют «прямые механизмы» воздействия на головной мозг человека. Так, полиовирусы способны связываться со специфической группой

рецепторов, а затем аксональным транспортом попадать в тело нейрона. Герпесвирусы первого и второго типа поражают сенсорные нейроны и попадают в ганглии, где находятся в латентном состоянии. При определенных обстоятельствах вирусы могут возвращаться к иннервируемым участкам кожи, слизистых оболочек, где реплицируются. Герпетические энцефалиты являются довольно редкими, хотя и клинически значимыми проявлениями герпетической инфекции [4]. Предполагается, что энтеровирусы проходят через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ) через хориодальные сплетения, поэтому энтеровирусная инфекция является наиболее частой причиной так называемых асептических менингитов. Общеизвестно, однако, что некоторые члены семейства энтеровирусов могут вызывать нейроинвазии (например, те же полиовирусы) [5].

В случае развития инфекционного энцефалита необходимо попытаться установить его этиологию. Несмотря на то что в большинстве случаев развития инфекционных энцефалитов нет достаточно эффективного лечения, установление этиологии процесса является достаточно важным в плане прогноза и профилактики заболевания. При постановке диагноза необходимо обращать особое внимание на сбор эпидемиологического анамнеза, а именно учитывать сезонность заболевания, географическое распространение возбудителя, путешествия, род деятельности пациента, контакт с животными и насекомыми, прививочный и иммунный статус пациента. Клиническая картина заболевания также может быть полезна в установлении предполагаемого возбудителя.

В каждом случае этиологический диагноз энцефалита устанавливается индивидуально с учетом данных эпиданамнеза, клинической картины заболевания, а также данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В целом, подходы к определению этиологии энцефалита можно сформулировать следующим образом:

– для идентификации потенциального этиологического агента энцефалита необходимо обращать особое внимание на сбор эпидемиологического анамнеза и учет факторов риска у всех пациентов с энцефалитом (табл. 2) (А-I);

– клиническая картина заболевания (общие и специфические жалобы) может быть полезна при определении предполагаемого возбудителя энцефалита (табл. 3) (B-III);

– у пациентов с энцефалитом и недавно перенесенным инфекционным заболеванием или вакцинацией необходимо рассмотреть возможность развития острого рассеянного энцефаломиелита (B-III).

Существенным представляется ссылка на

наличие у пациента ВИЧ-инфекции. Вовлечение нервной системы в процесс у этих больных встречается нередко и наиболее часто обусловлено следующими причинами: токсоплазмозным менингоэнцефалитом, ВИЧ-деменцией, цитомегаловирусным менингоэнцефалитом, прогрессирующим мультифокальным лейкоэнцефалитом (JC-virus), криптококковым менингитом, туберкулезным менингитом, лимфомой [6].

У внутривенных наркоманов энцефалит может являться осложнением бактериального септического эндокардита и, чаще всего, имеет стафилококковую или синегнойную природу.

Современные методы нейровизуализации при энцефалитах помогают не только проводить своевременную и дифференциальную диагностику заболевания, но и объективизировать характер патологического процесса в головном и спинном мозге. Проведение *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) является обязательным для всех пациентов с подозрением на энцефалит [7]. *Компьютерную томографию* (КТ) проводят только в случае невозможности проведения МРТ. Люмбальная пункция с последующим анализом *спинномозговой жидкости* (СМЖ) служит наиболее важным диагностическим тестом [2]. Обнаружение вирусспецифических IgM в образцах СМЖ является доказательством вирусной природы энцефалита [8]. Значение культурального исследования СМЖ ограничено и может быть полезно только в случае бактериальной или грибковой этиологии энцефалита. В последнее время значительно возросла роль молекулярно-биологических методов исследования СМЖ (например, ПЦР) в постановке диагноза инфекционного энцефалита, особенно герпетической природы [9]. В настоящее время с целью выделения возбудителя биопсию мозга проводят достаточно редко. Ее проведение показано только у тех пациентов, состояние которых ухудшается, несмотря на проводимое лечение ацикловиром [2].

Проведение специфической противовирусной терапии ограничено. Лечение ацикловиром должно быть начато незамедлительно с момента подозрения на энцефалит и продлено до установления окончательного диагноза. Пациенты с подозрением на риккетсиоз или эрлихиоз должны быть пролечены доксициклином [10]. Если имеет место клиника острого бактериального менингита, незамедлительно должна быть назначена антибактериальная терапия [11]. У пациентов с острым энцефаломиелитом рекомендовано применение кортикостероидов [12]. У пациентов, которые не отвечают на это лечение, возможно применение экстракорпоральных методов детоксикации [13].

Таблица 2. Эпидемиология и факторы риска развития энцефалита определенной этиологии

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Агаммаглобулинемия	Энтеровирусы, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Возраст:	
– новорожденные	Вирус простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирус, вирус краснухи, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
– дети	Вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус японского энцефалита, вирус энцефалита долины Мюррей, вирус гриппа, вирус La Crosse
– пожилые	Вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус лихорадки Западного Нила, спорадические формы СJD, <i>L. monocytogenes</i>
Контакт с животными:	
– летучие мыши	Вирус бешенства, вирус Nipah
– птицы ^a	Вирус лихорадки Западного Нила, вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус Западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус энцефалита долины Мюррей, вирус японского энцефалита, <i>Cryptococcus neoformans</i> (помет животных)
– кошки	Вирус бешенства, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>T. gondii</i>
– собаки	Вирус бешенства
– лошади ^a	Вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус Западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита, вирус Hendra ^b
– типичные приматы	В-вирус
– еноты	Вирус бешенства, <i>Baylisascaris procyonis</i>
– грызуны ^a	Вирус Восточного энцефалита лошадей (Южная Америка), вирус венесуэльского лошадиного энцефалита, вирус клещевого энцефалита, вирус Powassan (лесные сурки), вирус La Crosse (бурундуки и белки), <i>Bartonella quintana</i> ^b
– овцы и козы	<i>Coxiella burnetii</i>
– скунсы	Вирус бешенства
– свиньи ^a	Вирус японского энцефалита, вирус Nipah ^b
– белохвостые олени ^a	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Иммуносупрессивные пациенты	<i>Varicella zoster</i> , цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус лихорадки Западного Нила, ВИЧ, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>T. gondii</i>
Употребление в пищу:	
– сырого или частично приготовленного мяса	<i>T. gondii</i>
– сырого мяса, рыбы или рептилий	<i>Gnathostoma</i> spp.
– непастеризованного молока	Вирус клещевого энцефалита, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Coxiella burnetii</i>

Продолжение табл. 2 на с.108

Продолжение табл. 2

Укус насекомых:

- москиты Вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус Западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус энцефалита долины Мюррей, вирус японского энцефалита, вирус лихорадки Западного Нила, вирус La Crosse, *Plasmodium falciparum*
- песчаные мухи *Bartonella bacilliformis*
- клещи Вирус клещевого энцефалита, вирус Powassan, *Rickettsia rickettsii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *C. burnetii* (редко), *B. burgdorferi*
- муха Цеце *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*

Род занятий:

- контакт с животными Вирус бешенства, *C. burnetii*, *Bartonella* spp.
- контакт с лошадьми Вирус Hendra
- контакт с приматами В-вирус
- лабораторные работники Вирус лихорадки Западного Нила, ВИЧ, *C. burnetii*, *Coccidioides* spp.
- врачи и работники здравоохранения *Varicella zoster*, ВИЧ, вирус гриппа, вирус кори, *M. tuberculosis*
- ветеринарные работники Вирус бешенства, *Bartonella* spp., *C. burnetii*

Передача от человека к человеку

Вирус простого герпеса (новорожденные), *Varicella zoster*, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита (редко), полиовирус, неполиомиелитные энтеровирусы, вирус кори, вирус Nipah, вирус эпидемического паротита, вирус краснухи, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6 типа, В-вирус, вирус лихорадки Западного Нила, (трансфузия, трансплантация, грудное вскармливание), ВИЧ, вирус бешенства (трансплантация), вирус гриппа, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *T. pallidum*

Недавняя вакцинация

Острый рассеянный энцефаломиелит

Развлечения, отдых:

- кемпинг, охота Все возбудители, передающиеся через укусы москитов и клещей (см. выше)
- сексуальный контакт ВИЧ, *T. pallidum*
- исследование пещер Вирус бешенства, *H. capsulatum*
- плавание Энтеровирусы, *Naegleria fowleri*

Сезон года:

- позднее лето/ранняя осень Все возбудители, передающиеся через укусы москитов и клещей (см. выше), энтеровирусы
- зима Вирус гриппа

Трансфузия и трансплантация

Цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус лихорадки Западного Нила, ВИЧ, вирус клещевого энцефалита, вирус бешенства, ятрогенная форма СJD, *T. pallidum*, *A. phagocytophilum*, *R. rickettsii*, *C. neoformans*, *Coccidioides* spp., *H. capsulatum*, *T. gondii*

Путешествия в страны:

- Африка Вирус бешенства, вирус лихорадки Западного Нила, *P. falciparum*, *T. brucei gambiense*, *T. brucei rhodesiense*

Окончание табл. 2

– Австралия	Вирус энцефалита долины Мюррей, вирус японского энцефалита, вирус Hendra
– Центральная Америка	Вирус бешенства, вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус Западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, энцефалит Сент-Луис, <i>R. rickettsii</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>Taenia solium</i>
– Европа	Вирус лихорадки Западного Нила, вирус клещевого энцефалита, <i>A. phagocytophilum</i> , <i>B. burgdorferi</i>
– Индия, Непал	Вирус бешенства, вирус японского энцефалита, <i>P. falciparum</i>
– Центральная Европа	Вирус лихорадки Западного Нила, <i>P. falciparum</i>
– Россия	Вирус клещевого энцефалита
– Южная Америка	Вирус бешенства, вирус Восточного энцефалита лошадей, вирус Западного энцефалита лошадей, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, энцефалит Сент-Луис, <i>R. rickettsii</i> , <i>B. bacilliformis</i> (Анды), <i>P. falciparum</i> , <i>T. solium</i>
– Юго-Восточная Азия, Китай, Полинезия	Вирус японского энцефалита, вирус клещевого энцефалита, вирус Nipah, <i>P. falciparum</i> , <i>Gnathostoma</i> sp., <i>T. solium</i>
Невакцинированные пациенты	<i>Varicella zoster</i> , вирус японского энцефалита, полиовирус, вирусы кори, краснухи, эпидемического паротита

Примечание. СJD – болезнь Крейтцфельда–Якоба.

^a – эти животные являются резервуаром или промежуточными хозяевами возбудителей, которые, в свою очередь, напрямую не могут передаваться человеку, но могут передаваться через укусы переносчиков (например, комаров или клещей);

^b – возбудитель может напрямую передаваться при контакте с животными.

Таблица 3. Предполагаемые возбудители энцефалита (на основании клинических данных)

Клиника	Предполагаемый возбудитель
Общие проявления	
Гепатит	<i>Coxiella burnetii</i>
Лимфоаденопатия	ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы кори, краснухи, лихорадки Западного Нила; <i>Treponema pallidum</i> , <i>Bartonella henselae</i> и другие представители рода <i>Bartonella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> .
Паротит	Вирус эпидемического паротита.
Сыпь	Вирус <i>Varicella-Zoster</i> , ВГЧ 6-го типа, В вирус (<i>Cercopithecine herpesvirus 1</i>), вирус лихорадки Западного Нила, вирус краснухи, некоторые энтеровирусы, ВИЧ, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .
Респираторные проявления	Вирус венесуэльского энцефалита лошадей, вирус Nipah, вирус Hendra, вирус гриппа, аденовирус, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> .
Ретинит	Цитомегаловирус, вирус лихорадки Западного Нила, <i>B. henselae</i> , <i>T. pallidum</i> .
Поражение мочевыводящих путей	Вирус энцефалита Св. Луи (St. Louis) (ранние проявления)
Неврологические проявления	
Мозжечковая атаксия	Вирус <i>Varicella-Zoster</i> (у детей), вирус Эпштейна–Барр, вирус эпидемического паротита, вирус энцефалита Св. Луи, <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>T. brucei gambiense</i> .
Поражение черепно-мозговых нервов	Вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> spp., <i>H. capsulatum</i> .
Деменция	ВИЧ, инфекционные губчатые энцефалопатии человека (sCJD и vCJD), вирус кори (SSPE), <i>T. pallidum</i> , <i>T. whipplei</i> .

Миоритмия	<i>T. whipplei</i> (глазожевательная).
Паркинсонизм (брадикинезия, маскообразное лицо, ригидность по типу «зубчатого колеса», постуральная неустойчивость)	Вирус японского энцефалита, вирус энцефалита Св. Луи, вирус лихорадки Западного Нила, вирус Nipah, <i>T. gondii</i> , <i>T. brucei gambiense</i> .
Полиомиелитоподобные вялые параличи	Вирус японского энцефалита, вирус лихорадки Западного Нила, вирус клещевого энцефалита, энтеровирусы (энтеровирус-71, Коксаки), полиовирус.
Ромбэнцефалит	Вирус простого герпеса, вирус лихорадки Западного Нила, энтеровирус 71, <i>L. monocytogenes</i>

Примечание: указанные проявления не обязательно могут присутствовать в момент развития энцефалита у пациента. sCJD – спорадическая форма болезни Крейтцфельда–Якоба; vCJD – вариантная форма болезни Крейтцфельда–Якоба; SSPE – подострый склерозирующий панэнцефалит; ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Подходы к диагностике и лечению могут быть суммированы в следующих основных положениях.

I. Общие диагностические исследования (табл. 4)

1. Общие лабораторные исследования обычно мало помогают при диагностике энцефалита: с их помощью удастся лишь выявить признаки системных заболеваний.

2. Культуральные исследования жидких образцов (например крови, мокроты, назофарингеальной слизи, фекалий), исходя из данных эпиданамнеза и клинической картины заболевания, проводят с целью возможной идентификации вирусной, бактериальной или грибковой этиологии энцефалита (табл. 5) (В-III). Положительные результаты культурального исследования необходимо интерпретировать вместе с результатами эпиданамнеза, клинической картиной заболевания и данными диагностических исследований.

3. Следует также рассматривать возможность проведения биопсии тканей с целью проведения культурального, серологических (обнаружение антигенов), молекулярно-биологических (ПЦР) методов исследования, а также проведение гистологического исследования для того чтобы установить этиологию энцефалита (см. табл. 5) (В-III).

4. Этиология энцефалита может быть установлена путем обнаружения IgM в сыворотке крови (см. табл. 5) (А-III).

5. Несмотря на то что исследование образцов сыворотки в острый период заболевания и в период реконвалесценции не помогает установить этиологию заболевания в острый период болезни, это может быть полезно с целью установления ретроспективного диагноза (В-III).

6. Молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР) различных жидкостей организма, помимо СМЖ, могут быть также полезны в установлении этиологии энцефалита (см. табл. 5) (В-III).

II. Методы нейровизуализации

1. МРТ является наиболее чувствительным методом оценки состояния пациентов с энцефалитом (А-I).

2. Если проведение МРТ невозможно, необходимо провести КТ с контрастированием или без (В-III).

3. Проведение позитронной томографии не рекомендуется в рутинных целях.

4. *Электрэнцефалография* (ЭЭГ) редко помогает в установлении этиологии энцефалита. Несмотря на это, ее проведение рекомендовано всем пациентам с энцефалитом. ЭЭГ помогает выявить пациентов с неконвульсивными припадками (помутненное сознание, коматозное состояние) (А-III).

5. Исследование СМЖ показано всем пациентам с энцефалитом (если нет противопоказаний) (А-III).

III. Диагностические исследования ЦНС

1. Присутствие вирусспецифических IgM в образцах СМЖ может указывать на то, что заболевание вызвано именно этим вирусом (см. табл. 5) (А-III).

2. Молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР) необходимо использовать для установления этиологии энцефалита (см. табл. 5) (А-III). Позитивный результат помогает установить этиологию энцефалита, отрицательный же результат не может полностью исключить инфекционную природу заболевания.

3. У всех пациентов с энцефалитом необходимо исследование СМЖ методом ПЦР на присутствие вируса простого герпеса. В случае отрицательного результата ПЦР на герпес, исследование необходимо повторить через 3–7 дней у пациентов с клинической картиной герпетического энцефалита и у пациентов с поражением лобной доли на МРТ (В-III).

4. Вирусологическое культуральное исследование СМЖ имеет ограниченную ценность у пациентов с энцефалитом и не может быть рекомендовано для проведения в рутинной практике.

5. Биопсия мозга также не может быть рекомендована для рутинного проведения у пациентов с энцефалитом, возможность ее проведения следует рассмотреть у пациентов с неизвестной этиологией энцефалита, состояние которых ухудшается, несмотря на проводимое лечение (В-III).

IV. Лечение

Эмпирическая терапия

1. Ацикловир должен быть назначен всем пациентам с подозрением на энцефалит до окончания результатов диагностического поиска (А-III).

2. Другие эмпирические препараты следует назначать исходя из эпидемиологической и клинической картины заболевания (см. табл. 2 и 3). Если клиническая картина заболевания предполагает

бактериальную природу менингита, необходимо назначить антибактериальные препараты (А-III).

3. Пациентам с клиникой риккетсиоза или эрлихиоза, которые развились во время подходящего сезона, необходимо добавить доксициклин (А-III).

Энтеровирусы. Среди большой группы энтеровирусов принято выделять четыре подгруппы по серологическим и клиническим критериям: 3 типа полиовирусов, 23 типа Коксаки А, 6 типов Коксаки В и «человеческий цитопатический орфан вирус», проще говоря ЕСНО-вирусы – 31 субтип.

Более современной классификацией, является выделение четырех групп энтеровирусов (А–Д). Принятию такой классификации послужили относительно недавние молекулярно-биологические

Таблица 4. Диагностические исследования, необходимые для определения этиологического агента у пациентов, страдающих энцефалитом (А-III)

Класс микроорганизмов	Общие диагностические исследования	Дополнительные диагностические тесты у иммунокомпрометированных пациентов
Вирусы	<p>Вирусологическое исследование отделяемого из дыхательных путей и носоглотки, горла; вирусологическое исследование кала.</p> <p>Исследование мокроты в РИФ на респираторные вирусы^а.</p> <p>Исследование материала из дыхательных путей с помощью ПЦР.</p> <p>Культура и/или РИФ из поврежденного участка кожи на вирус простого герпеса и вирус <i>Varicella-Zoster</i>^а.</p> <p>Серологическое исследование на ВИЧ^б.</p> <p>Серологическое исследование на вирус Эпштейна–Барр.</p> <p>Серологическое исследование (в острую фазу и в период реконвалесценции) на вирус энцефалита Св. Луи^с, вирус восточного энцефалита лошадей^с, вирус венесуэльского энцефалита лошадей^с, вирус <i>La Crosse</i>^с, вирус лихорадки Западного Нила^с.</p> <p>Исследование спинномозговой жидкости на IgM к вирусам лихорадки Западного Нила^с, энцефалита Св. Луи^с, <i>Varicella-Zoster</i>.</p> <p>ПЦР спинномозговой жидкости на вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, <i>Varicella-Zoster</i>, Эпштейна–Барр^д, энтеровирусы.</p>	<p>ПЦР спинномозговой жидкости на цитомегаловирус, JC-вирус, ВГЧ-6, вирус лихорадки Западного Нила</p>
Бактерии	<p>Бактериологическое исследование крови.</p> <p>Бактериологическое исследование спинномозговой жидкости.</p> <p>Серологическое исследование (в острую фазу и в период реконвалесценции) на <i>Mycoplasma pneumoniae</i>.</p> <p>ПЦР отделяемого дыхательных путей на <i>M. pneumoniae</i>.</p>	
Риккетсии и эрлихии	<p>Серологическое исследование (в острую фазу и в период реконвалесценции) на <i>Rickettsia rickettsiae</i>, <i>Ehrlichia chaffeensis</i>, <i>Anaplasma phagocytophilum</i>.</p> <p>Исследование в РИФ и ПЦР образца, полученного при биопсии кожи на <i>R. rickettsiae</i> (при наличии сыпи).</p>	

Спирохеты	<p>Исследование мазков крови на морулы</p> <p>ПЦР цельной крови и спинномозговой жидкости на <i>Ehrlichia</i> spp. и <i>Anaplasma</i> spp.^e</p> <p>Исследование сыворотки с помощью теста на быстрые реагены плазмы и РИФ-абс.</p> <p>Серологическое исследование на <i>Borrelia burgdorferi</i> (ИФА и иммуноблоттинг).</p> <p>Исследование спинномозговой жидкости с помощью VDRL-теста.</p> <p>Серологическое исследование спинномозговой жидкости на <i>B.burgdorferi</i> (ИФА и иммуноблоттинг); подсчет индекса антител класса IgG.</p> <p>Исследование спинномозговой жидкости РИФ-абс^f.</p>	Исследование на сывороточные IgG к <i>Toxoplasma gondii</i> ^h
Микобактерии	<p>Рентгенография органов грудной клетки.</p> <p>ПЦР и микробиологическое исследования отделяемого из дыхательных путей.</p> <p>Мазок на кислотоустойчивые бактерии и микробиологическое исследование спинномозговой жидкости.</p> <p>ПЦР спинномозговой жидкости.</p>	
Грибы	<p>Гемокультура.</p> <p>Культура спинномозговой жидкости.</p> <p>Исследование на антиген криптококков в сыворотке и спинномозговой жидкости.</p> <p>Исследование на антиген <i>Histoplasma</i> в моче и спинномозговой жидкости^g.</p> <p>Исследование сыворотки и спинномозговой жидкости на связанные с комплементом и свободные антитела к <i>Coccidioides</i> spp.^g.</p>	
Простейшие	–	

Примечание. Приведенные тесты могут требоваться не у всех пациентов с энцефалитом; ряд исследований следует использовать только при наличии соответствующих эпидемиологических данных. Дополнительные тесты следует использовать на основании эпидемиологических данных, наличия факторов риска, клинических проявлений, результатов общих и нейровизуализационных исследований, анализа показателей спинномозговой жидкости (см. табл. 2, 3 и 5). Рекомендованные тесты не должны заменять клинический анализ; не все тесты рекомендованы для применения во всех возрастных группах.

РИФ-абс – реакция иммунофлюоресценции с адсорбированными трепонемными антителами.

^a – см. табл. 3 для определения наиболее вероятного инфекционного агента;

^b – пациентам, серонегативным по ВИЧ, но у которых с высокой долей вероятности подозревается данная инфекция, следует выполнить определение РНК ВИЧ в плазме крови;

^c – в зависимости от времени года и /или географического положения;

^d – результаты следует интерпретировать с учетом серологического исследования на вирус Эпштейн-Барр; следует выполнять количественную ПЦР, так как небольшое количество копий вируса в спинномозговой жидкости может быть случайной находкой;

^e – низкая чувствительность ПЦР спинномозговой жидкости;

^f – РИФ-абс спинномозговой жидкости является чувствительным, но неспецифичным методом диагностики нейросифилиса; отрицательный результат исключает диагноз, положительный результат не устанавливает диагноз на 100%;

^g – в зависимости от наличия факта проживания или путешествия в эндемичную зону;

^h – положительные результаты могут свидетельствовать о реактивации заболевания у иммунокомпрометированных лиц.

Таблица 5. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение энцефалита, вызванного определенными возбудителями

Этиология	Эпидемиология	Клинические проявления	Диагностика	Лечение ^а
Вирусы				
Adenoviridae Аденовирус	Группа риска – дети и пациенты с иммунным дефицитом. Спорадические случаи	Вторичная пневмония	Вирусологическое исследование или ПЦР образцов из дыхательных путей. Вирусологическое исследование или ПЦР спинномозговой жидкости, материала из головного мозга	Поддерживающая терапия
Bunyaviridae вирус <i>La Crosse</i>	Переносчик – комары. Резервуар – бурундуки, белки. Группа риска – дети школьного возраста. Средний Запад и Восток США	Большинство случаев протекает субклинически. Фульминантное течение с эпилептиформными приступами, параличами, очаговой симптоматикой. Редко летальный исход	Серологическая диагностика ^б . Выявление IgM в ликворе	Поддерживающая терапия
Flaviviridae Вирус японского энцефалита	Переносчик – комары. Резервуар – свиньи и птицы. Наиболее частая причина эпидемических энцефалитов в мире. Япония, Китай, Корея, Тайвань, Юго-Восточная Азия, Непал, Северная Австралия. Группа риска – в основном дети. Существуют эпидемические и эндемические случаи	Эпилептиформные припадки, проявления паркинсонизма. Полиомиелитоподобные вялые параличи. Летальность 20–30%.	Выявление IgM в сыворотке крови; выявление IgG в ELISA ^б . Выявление IgM и антигенов возбудителя в ликворе. МРТ: участки промежуточной или низкой плотности в таламусе, базальных ганглиях, среднем мозге в режиме T1, которые в режимах T2 и FLAIR визуализируются как участки с высокой интенсивностью	Поддерживающая терапия. Не рекомендуется использовать IFN- α .
Вирус энцефалита долины Мюррей (Murray)	Переносчик – комары. Резервуар – птицы. Австралия, Новая Гвинея. В большинстве случаев вызывает развитие заболевания у детей аборигенов	Быстрое прогрессирование заболевания у грудных детей. Летальность 15–30%.	Серологическая диагностика ^б . МРТ: возможна высокая интенсивность сигнала в базальных ганглиях	Поддерживающая терапия
Вирус Повассан (<i>Powassan</i>)	Переносчик – клещи. Резервуар – грызуны. Штаты Новой Англии, Канада, Азия	Летальность 10–15%. Очаговые проявления >50% пациентов	Выявление IgM в сыворотке; серологическая диагностика ^б . Выявление IgM в ликворе	Поддерживающая терапия
Вирус энцефалита Сент-Луис	Переносчик – комары. Резервуар – птицы. Группа риска – взрослые старше 50 лет. Северная Америка (эндемичен для западных районов США; периодически вызывает масштабные вспышки в восточной части США), Центральная и Южная Америка	Наиболее тяжело протекает у пожилых людей. Может проявляться тремором, эпилептиформными припадками, головной болью, тошнотой рвотой, ступором, парезами. В качестве ранних проявлений могут выступать уроло-	Выявление IgM в сыворотке; серологическая диагностика ^б (могут быть перекрестные реакции с другими представителями семейства Flaviviridae) Выявление IgM в ликворе с помощью ELISA (практически в 100% случаев положительны к 7 дню заболевания)	Поддерживающая терапия IFN- α -2b (С-III)

Вирус клещевого энцефалита	Переносчик – клещи. Резервуар – грызуны. Непастеризованное молоко. Восточная часть России, Центральная Европа, Дальний Восток. Встречаются эпидемические и спорадические случаи	гические симптомы (дизурия, недержание мочи). Синдром извращенного выброса антидиуретического гормона (одна треть пациентов). Летальность 3–30%	МРТ: возможны гиперинтенсивные участки в черном веществе, базальных ганглиях, таламусе Выявление IgM в сыворотке; серологическая диагностика ^b . Вирус может быть выделен из крови в раннюю вирусемическую фазу. Выявление IgM в ликворе	Поддерживающая терапия
Вирус лихорадки Западного Нила	Переносчик – комары. Резервуар – птицы. Группа риска – взрослые старше 50 лет, люди с иммунодефицитом. Северная и Центральная Америка, Африка, часть Азии, Ближний Восток, южная часть Европы. Сообщается о передаче вируса при трансфузиях, трансплантациях, грудном вскармливании	Внезапный приступ лихорадки, головной боли, рвоты; отмечается ригидность мышц шеи. Более тяжело протекает у пожилых. В 1 случае из 150 развиваются нейроваскулярные заболевания (менингит, энцефалит, острые вялые параличи). Клинические проявления включают: тремор, миоклонус, паркинсонизм и полиомиелитоподобные вялые параличи (могут быть необратимыми)	Выявление IgM в сыворотке; серологическая диагностика ^b . Выявление IgM в ликворе (предпочтительно); ПЦР ликвора (положительна менее чем в 60% случаев). МРТ: в режимах T2 и FLAIR в 30% случаев могут выявляться гиперинтенсивные участки в черном веществе, базальных ганглиях, таламусе; аналогичные изменения могут наблюдаться в спинном мозге	Поддерживающая терапия. Не рекомендуется использовать рибавирин
Herpesviridae В-вирус	Приматы Старого Света (макаки). Передается при укусах и царапинах. Сообщается о передаче от человека к человеку	Везикулезные высыпания в месте повреждения кожи с последующим развитием неврологической симптоматики в течение 3–7 дней. Поперечный миелит – исключительное явление	Вирусологическое исследование и ПЦР содержимого везикул в месте укуса, с конъюнктивы и из глотки (возможно только в специальных лабораториях); серологическая диагностика затруднительна в связи с развитием перекрестных реакций на вирус простого герпеса. ПЦР ликвора; низкая информативность вирусологического исследования ликвора	Обработка раны. Профилактическая противовирусная терапия после укуса или царапины (валацикловир; В-III). При развитии заболевания – ацикловир (С-III), валацикловир (В-III) или ганцикловир (В-III)
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Иммунокомпромированные лица (особенно больные СПИДом); единичные случаи у людей с нормальной функцией иммунной системы. Врожденная инфекция у 1% новорожденных	Клинические проявления инфицирования ЦМВ многообразны (ретинит, пневмония, воспаление надпочечников, миелит, полирадикуллопатия)	ПЦР ликвора на ЦМВ (для лиц с недостаточностью иммунной системы, чувствительность 82–100%, специфичность 86–100%); возможно использование количественной ПЦР.	Комбинация ганцикловира и фоскарнета (В-III)

			<p>МРТ: может определяться субэпидимальное гадолиниевое усиление с неспецифическими изменениями в белом веществе в режиме T2.</p> <p>При необходимости вирусологическое исследование материала, полученного при биопсии головного мозга</p>	
<p>Вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ)</p>	<p>Проникает в слюну при контакте с людьми с асимптомным выделением</p>	<p>Эпилептиформные приступы, кома, изменение личности, мозжечковая атаксия, параличи черепно-мозговых нервов.</p> <p>Поперечный миелит</p>	<p>Серологическая диагностика</p> <p>ПЦР ликвора на ЭБВ (результаты могут быть ложноположительными).</p> <p>МРТ: в режиме T2 могут выявляться гиперинтенсивные участки в кортикальном белом и сером веществе и спинном мозге</p>	<p>Поддерживающая терапия.</p> <p>Глюкокортикостероиды (С-III); (см. текст).</p> <p>Не рекомендуется использование ацикловира</p>
<p>Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2)</p>	<p>5–10% всех случаев энцефалита; одна из наиболее частых причин спорадических случаев энцефалитов с установленным возбудителем в мире.</p> <p>Группа риска – все возрастные группы.</p> <p>Нет сезонности.</p> <p>Инфекция, вызванная ВПГ-1, более характерна для взрослых; ВПГ-2 – для новорожденных</p>	<p>Лихорадка, мигреноподобная головная боль, нарушения речи, поведения и памяти, эпилептиформные припадки.</p> <p>Реже – синдром ствола мозга.</p> <p>Синдром извращенного выброса антидиуретического гормона</p>	<p>ПЦР ликвора на ВПГ-1 и ВПГ-2 (чувствительность и специфичность >95% и >99% соответственно); возможно использование количественной ПЦР; выявление антител в ликворе (в случае проведения исследования через одну неделю или позже от начала заболевания на фоне терапии может иметь преимущество).</p> <p>МРТ: у пациентов с инфекцией, вызванной ВПГ-1, определяется отек височной и/или нижней лобной доли, проявляющийся высокой интенсивностью сигнала в режимах T2 и FLAIR; двустороннее вовлечение в процесс височных долей является почти патогномичным симптомом.</p> <p>При необходимости вирусологическое исследование и определение антигена вируса в материале, полученном при биопсии головного мозга</p>	<p>Ацикловир (А-I)</p>
<p>Вирус герпеса человека 6-го типа</p>	<p>Иммунокомпрометированные лица (реактивация), особенно у реципиентов после трансплантации; роль у лиц с нормальной функцией иммунной системы не выяснена.</p> <p>Нет сезонности</p>	<p>Ранняя экзантема.</p> <p>Эпилептиформные припадки</p>	<p>Серологическая и вирусологическая диагностика</p> <p>ПЦР ликвора (чувствительность >95%); высокая частота обнаружения у здоровых лиц (положительный предиктивный уровень – 30%).</p> <p>МРТ: может определяться гиперинтенсивность сигнала в режиме T2 в белом веществе лобной и теменной долей, отек</p>	<p>Ганцикловир или фоскарнет (В-III у иммунокомпрометированных лиц; С-III – у иммунокомпетентных)</p>

Вирус <i>Varicella-Zoster</i> (VZV)	Все возрастные группы, но чаще взрослые; нет сезонности. Рецидив заболевания (<i>herpes zoster</i>) развивается и у иммунокомпетентных лиц, но чаще всего у людей с недостаточностью иммунной системы (например, со СПИДом). Может протекать без высыпаний, особенно у пациентов с иммунодефицитом	Первичное поражение мозжечка у детей, обычно самоограничивающийся или тяжелый энцефалит; часто делирий; эпилептиформные припадки – редко; описано развитие васкулита. Реактивация приводит к развитию энцефалита с очаговой симптоматикой и эпилептиформными припадками. Грануломатозный артериит крупных сосудов проявляется отсроченной контрлатеральной гемиплегией, развивающейся через несколько недель или месяцев после реактивации вируса в глазной ветви тройничного нерва (<i>herpes zoster ophthalmicus</i>)	височных долей и лимбической системы; описан лимбический энцефалит РИФ образцов с пораженных участков кожи; выявление IgM в сыворотке при первичной инфекции (ветряная оспа). ПЦР ликвора на VZV (чувствительность 80–95%, специфичность >95% у иммунокомпрометированных лиц); выявление IgM в ликворе. При необходимости биопсия головного мозга. МРТ и МРА: может определяться артериит крупных сосудов и ишемические (геморрагические) инфаркты или мелкие очаги инфарктов в сочетании с участками демиелинизации; наблюдается также гомогенное уплотнение вокруг желудочков мозга или усиленный перивентрикулярный сигнал в режиме T2	Ацикловир (В-III). Ганцикловир (С-III). Глюкокортикостероиды (С-III)
Orthomyxoviridae Вирус гриппа	Распространен во всем мире; спорадические случаи заболевания; редкая причина энцефалита; в основном поражает детей. Синдром Рейе (в настоящее время редко)	Предшествующее или сопутствующее поражение дыхательных путей. Может быть связан с двусторонним некрозом таламуса (острая некротизирующая энцефалопатия)	Вирусологическое исследование, выявление антигена вируса, ПЦР материала из дыхательных путей	Озелтамивир (С-III)
Papovaviridae JC-вирус (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – ПМЛ)	Клеточно-опосредованные иммунодефициты (например СПИД, гематологические злокачественные опухоли). Иммуномодулирующая терапия (натализумаб, ритуксимаб)	Когнитивные нарушения. Недостаточность лимбической системы, нарушение походки, координации движений. Потеря зрения Очаговая неврологическая симптоматика, особенно выпадение полей зрения	ПЦР ликвора (для диагностики ПМЛ, чувствительность 50–75%, специфичность 98–100%); возможно использование количественной ПЦР. МРТ: ослабление сигнала, сливающееся с гиперинтенсивным изображением субкортикального белого вещества (в режиме T2 или FLAIR). При необходимости биопсия головного мозга	Коррекция или контроль иммуносупрессии (А-III). ВААРТ у пациентов со СПИДом (А-II)

Paramyxoviridae Вирус Hendra	Австралия. Считается, что основным резервуаром в природе являются крыланы. Лошади, вероятно, заражаются при контакте с секретами крыланов. Человек инфицируется при контакте с различными биологическими жидкостями организма лошади или их выделениями	Лихорадка, сонливость, эпилептиформные припадки и кома, сопровождающие тяжелое гриппоподобное заболевание	Следует связаться с Отделением особых патогенов CDC	Поддерживающая терапия
Вирус кори	Невакцинированные дети и взрослые. Распространен во всем мире; спорадические случаи заболевания. Включения вируса сохраняются в течение 1–6 месяцев. ПСПЭ имеет различный период инкубации, в большинстве случаев развивается через 4–8 лет после первичного инфицирования (основным фактором риска является заражение корью в возрасте до 2 лет)	Угнетение сознания; часто проявляется очаговой неврологической симптоматикой и эпилептиформными припадками. ПСПЭ характеризуется постепенным началом со скрытыми изменениями личности и снижением интеллектуальной активности с прогрессированием в умственную отсталость, последующим развитием эпилептиформных припадков, миоклонических судорог, моторных нарушений, комы и летального исхода	Серологическое диагностика перенесенной кори ^b Вирусологическое исследование образцов из носоглотки и мочи. РТ-ПЦР образцов из носоглотки и мочи для обнаружения вирусной РНК. Выявление антител в ликворе; ПЦР ликвора (чувствительность и специфичность не установлены). Определение вирусной РНК в ткани головного мозга. При ПСПЭ на ЭЭГ определяются хорошо различимые комплексы, идентичные таковым при миоклонических судорогах	Рибавирин (исследования проводились при жизнеугрожающих состояниях; С-III). При ПСПЭ – рибавирин интратекально (С-III)
Вирус эпидемического паротита	Невакцинированные лица	Предшествующий паротит (~50%). Головные боли, рвота, нарушение сознания, эпилептиформные припадки, сенсоневральная потеря слуха	Серологическая диагностика ^b . Вирусологическое исследование слюны. Вирусологическое исследование ликвора (положительно в 17–58%). ПЦР ликвора	Поддерживающая терапия
Вирус Nipah	Тесно связан с инфицированными свиньями (возможно респираторный путь заражения). Резервуар – летучие лисицы. Связь с инфицированными летучими лисицами или местами их гнездования; тесный контакт приводит к заболеванию человека Южная Азия	Лихорадка, головная боль, нарушение умственного статуса, головокружение и рвота. Миоклонус, дистония, арефлексия и гипотония; пневмонит	Серологическая диагностика ^b . Вирусологическое исследование ликвора. МРТ: могут определяться разрозненные очаговые изменения в головном мозге, главным образом в субкортикальной зоне и в глубоких отделах белого вещества больших полушарий. Следует связаться с Отделением особых патогенов CDC	Поддерживающая терапия. Рибавирин (С-III)

Picornaviridae Энтеровирусы (неполиомиелитические)	Вирусы Экхо, вирусы Коксаки, энтеровирус 71 и ряд других энтеровирусов. Пик заболеваемости приходится на конец лета, раннюю осень. Распространен повсеместно	Асептический менингит развивается чаще, чем энцефалит. Заболевание тяжело протекает у новорожденных. Синдром хронического энтеровирусного менингоэнцефалита при агаммаглобулинемии (редко). Инфицирование энтеровирусом 71 проявляется у детей в виде ромбэнцефалита (миоклонус, тремор, атаксия, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов)	Вирусологическое исследование кала и материала из горла (только предположительно указывает на причину патологии ЦНС). RT-ПЦР ликвора. Вирусологическое исследование ликвора (менее чувствительно, чем ПЦР). МРТ: при энцефалите, вызванном энтеровирусом 71, определяется усиление сигнала в среднем мозге, мосте, продолговатом мозге	Поддерживающая терапия. γ-Глобулин интравентрикулярно при хроническом и/или тяжелом течении заболевания (С-III)
Полиовирус	Главным образом у маленьких детей. Африка и Азия. Невакцинированные лица в развивающихся странах. Фекально-оральный механизм передачи. Связь с применением оральной вакцины	Нарушение сознания, эпилептиформные припадки, вялые параличи	Серологическая диагностика ^b . Вирусологическое исследование материала из горла и кала. Вирусологическое исследование ликвора; ПЦР ликвора	Поддерживающая терапия
Poxviridae Вакциния (Vaccinia) (коровья оспа)	Большинство случаев постинфекционные, но зарегистрированы и инвазивные заболевания нервной системы. Редкий побочный эффект вакцинации против натуральной оспы	Резкое развитие энцефалопатии. Очаговая неврологическая симптоматика через 2–30 дней после вакцинации	Исследование антител в сыворотке неэффективно. ПЦР ликвора; выявление IgM в ликворе	Поддерживающая терапия. Глюкокортикостероиды (при подозрении на постиммунизационный процесс; С-III)
Retroviridae ВИЧ	Факторы риска ВИЧ-инфекции. Распространен повсеместно	Острая энцефалопатия с сероконверсией. Чаще протекает как ВИЧ-деменция (забывчивость, снижение концентрации, когнитивные нарушения, психомоторное замедление)	Серологические тесты на ВИЧ; вирусная нагрузка (количественная ПЦР). ПЦР ликвора. МРТ: возможна высокая интенсивность сигнала в режимах T2 и FLAIR в перивентрикулярных областях и полуовальном центре; указанные изменения могут наблюдаться при большом стаже ВИЧ-инфекции без неврологических осложнений	ВААРТ (А-II)
Rhabdoviridae Вирус бешенства	Передается при укусах инфицированных животных; может передаваться при нераспознанных укусах летучих мышей. Донорство внутренних органов (зафиксировано несколько случаев).	Молниеносная форма (наиболее частая) включает: возбуждение, гидрофобию, нарушения поведения и делирий, прогрессирующие в дезориентацию, ступор и кому.	Выявление антител в сыворотке у невакцинированных пациентов ^b . Вирусологическое исследование слюны; RT-ПЦР слюны. Определение вирусных антигенов с использованием РИФ в материале,	Поддерживающая терапия. Постконтактная профилактика с использованием антирабических иммуноглобулина и вакцины (не эффективна после появления первых признаков заболевания)

	Редко, спорадические случаи в США; распространен во всем мире (50 000–100 000 летальных случаев ежегодно)	Паралитическая форма включает в себя восходящие параличи и более позднее вовлечение в процесс головного мозга	полученном при биопсии затылочной доли головного мозга. Выявление антител в ликворе у невакцинированных пациентов; RT-ПЦР ликвора. Выявление антигенов и гистопатологическое исследование (тельца Бабеша-Негри) в биопсийном материале из головного мозга	
Togaviridae Вирус восточного энцефалита лошадей	Переносчик – комары. Резервуар – птицы в Северной Америке, грызуны и сумчатые в Южной Америке. Северная Америка (особенно штаты, расположенные у побережья Атлантического океана и Мексиканского залива), Центральная и Южная Америка (редко). В основном поражает детей и пожилых людей; спорадические случаи	Считается, что большинство случаев протекает субклинически. Резкое начало с фульминантным течением; часто эпилептиформные припадки; головная боль, нарушение сознания. Летальность 50-70% с высокой частотой осложнений среди выживших	Серологическая диагностика ^b . Число лейкоцитов в ликворе может быть выше значений, характерных для вирусного поражения (>300 кл/мм ³). Вирусологическое исследование и определение антигенов вируса в головном мозге. МРТ: могут определяться очаги низкой интенсивности в базальных ганглиях, таламусе, стволе мозга	Поддерживающая терапия
Вирус краснухи	Чаще у взрослых невакцинированные	В течение 1–6 дней после появления сыпи развиваются головная боль, головокружение, нарушения поведения. Эпилептиформные припадки	Серологическая диагностика ^b . Выявление IgM в ликворе	Поддерживающая терапия
Вирус венецианского энцефалита лошадей	Переносчик – комары. Резервуар – грызуны, лошади и птицы. Флорида и юго-западные штаты США, Центральная и Южная Америка. Спорадические и эпидемические случаи	Считается, что большинство случаев протекает субклинически. Выраженные миалгии, головная боль, фарингит. Может развиваться инфекция дыхательных путей	Серологическая диагностика ^b . Вирусологическое исследование крови и образцов из зева (положительные результаты до 8 дня болезни). Выявление IgM в ликворе; ПЦР ликвора	Поддерживающая терапия
Вирус западного энцефалита лошадей	Переносчик – комары. Резервуар – птицы. Северная Америка (запад Миссисипи и канадские прерии); Центральная и Южная Америка. В основном поражает детей и взрослых (старше 50 лет). Эпидемический тип заболеваемости, но в США не было зарегистрировано случаев заболевания людей с 1994 года	Считается, что большинство случаев протекает субклинически. Головная боль, нарушение сознания, эпилептиформные припадки. Летальность 5%	Серологическая диагностика ^b с исследованием IgM в сыворотке. Выявление IgM в ликворе; определение антигенов вируса в головном мозге. Сообщается, что КТ-картина в пределах нормы; данные крайне ограничены	Поддерживающая терапия

Инфекционные губчатые энцефалопатии. Инфекционная губчатая энцефалопатия человека	Спорадическая форма болезни Крейтцфельда–Якоба у пациентов в возрасте ≥ 40 лет. Вариантная форма болезни Крейтцфельда–Якоба, при которой установлена связь с бычьей губчатой энцефалопатией	Спорадическая форма болезни Крейтцфельда–Якоба характеризуется деменцией и атаксией, сопровождающимися миоклоническими судорогами или другими двигательными нарушениями, быстрым прогрессированием деменции и, в конечном счете, смертью. Вариантная форма болезни Крейтцфельда–Якоба проявляется ранними психиатрическими и сенсорными нарушениями, сопровождающимися мозжечковой атаксией и быстро прогрессирующей деменцией; продолжительность жизни несколько больше, чем при спорадической форме	Нормальный или незначительно повышенный уровень белка в ликворе, отсутствие плеоцитоза; в большинстве случаев 14-3-3 белка (нечеткая специфичность). ЭЭГ: в случае спорадической формы заболевания определяются генерализованные рано замедляющиеся, сопровождающиеся периодическими полnodуплексными остроконечными волнами, которые идентичны миоклоническим судорогам. При спорадической форме заболевания картина МРТ может быть либо нормальной либо может выявляться усиление сигнала в базальных ганглиях в режимах T2 и FLAIR, а также лентовидная неоднородность коры в режиме FLAIR и DWI. При вариантной форме заболевания патогномичным МРТ-симптомом считается высокая интенсивность сигнала в области подушки таламуса в режиме T2	Поддерживающая терапия
--	---	--	---	------------------------

Бактерии

<i>Bartonella bacilliformis</i> (Оройская лихорадка)	Переносчик – песчаные мухи. Анды, средние высоты над уровнем моря	Острый приступ головной боли. Эпилептиформные припадки, галлюцинации, делирий и/или потеря сознания. Выраженная гемолитическая анемия	Серологическая диагностика ^b . Бактериологическое исследование крови и/или ликвора (низкая ценность); ПЦР ликвора	Хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксициклин, ампициллин или ко-тримоксазол (B-III)
<i>Bartonella henselae</i> и другие представители рода <i>Bartonella</i> (болезнь кошачьей царапины)	Укус или царапина, нанесенные кошачьими (особенно котятками и дикими кошачками); могут распространяться и другими животными (например, грызунами, собаками) или блохами. Энцефалопатия развивается практически исключительно у детей и людей молодого возраста	Региональная лимфоаденопатия в месте укуса или царапины. Эпилептиформные припадки более чем в половине случаев. Нейроретинит	Серологическая диагностика ^b . Бактериологическое исследование крови, ликвора и/или лимфатического узла (низкая ценность). ПЦР образцов ткани лимфатического узла; ПЦР ликвора (низкая ценность)	Доксициклин или азитромицин в сочетании с рифампицином или в режиме монотерапии (C-III)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Новорожденные до 1 месяца жизни, взрослые старше 50 лет. Беременность, злоупотребление алкоголем. Иммунодефицит (особенно дефект клеточного компонента иммунитета)	Ромбэнцефалит (атаксия, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов, нистагм)	Бактериологическое исследование крови. Бактериологическое исследование ликвора	Комбинация ампициллина с гентамицином (A-III); ко-тримоксазол (при аллергии на пенициллин) (A-III)

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Чаще у детей. Круглогодичная заболеваемость. Причинная связь с развитием энцефалита сомнительна	Предшествующее заболевание верхних или нижних дыхательных путей. Диффузный или очаговый энцефалит	Выявление IgM в сыроворотке; серологическое исследование на IgG ^b . Исследование материала из дыхательных путей с помощью ПЦР	Антимикробная терапия (азитромицин, доксициклин или фторхинолон) (С-III)
<i>Tropheryma whipplei</i> (болезнь Уиппла)	Редкая причина менингоэнцефалита	Чаще всего проявляется прогрессирующей подострой энцефалопатией. Могут наблюдаться деменция, офтальмоплегия, миоклонус, мозжечковая атаксия, психические нарушения. Миоритмия глазных и жевательных мышц считается патогномичным симптомом	Биопсия кишечника с гистопатологическим исследованием и ПЦР. PAS-положительные клетки в ликворе; ПЦР ликвора	Цефтриаксон в течение 2–4 недель, затем ко-тримоксазол или цефиксим на 1–2 года (B-III)

Микобактерии

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Чаще в развивающихся странах. Факторы риска – очень юный или пожилой возраст, иммуносупрессивная терапия, трансплантация, лимфома, гастроэнтерит, беременность, сахарный диабет, алкоголизм, ВИЧ-инфекция	У пациентов чаще всего первоначально развивается базиллярный менингит. В последующем присоединяются лакунарные инфаркты головного мозга и гидроцефалия	Обнаружение микроорганизма в очагах вне ЦНС. Выявление кислотоустойчивых бактерий в мазке и культуре из ликвора; сообщается о низкой чувствительности ПЦР ликвора, однако этот недостаток может быть исправлен применением Gen-Probe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Direct Test (~94%)	Изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол (А-III). Дексаметазон у пациентов с менингитом (B-I)
-----------------------------------	---	--	---	--

Риккетсиозы и эрлихиозы

<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (человеческий гранулоцитотропный эрлихиоз)	Переносчик – клещи. Европа, среднеатлантические и северные штаты США	Резкое начало лихорадки, головной боли и миалгий, затем присоединяются нарушения умственного статуса	Обнаружение морулы внутри полиморфноядерных лейкоцитов в мазке крови (чувствительность ~20%). ПЦР цельной крови. Серологическая диагностика ^b . ПЦР ликвора (низкая ценность)	Доксициклин (А-III)
<i>Coxiella burnetii</i> (Ку-лихорадка)	Контакт с кошками, овцами, козами (особенно с плацентарными тканями); редко в роли переносчиков выступают клещи. Ингаляция мелких частиц с воздухом. Сообщается о передаче от человека к человеку. Употребление непастеризованного молока	Редко менингоэнцефалит (1%). Эпилептиформные припадки и кома	Серологическая диагностика ^b	Комбинация доксициклина, фторхинолона и рифампицина (B-III)
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (человеческий моноцитотропный эрлихиоз)	Переносчик – клещи. Южные, юго-восточные, среднеатлантические и прибрежные штаты США	Заторможенность, фотофобия, ступор, галлюцинации. В дальнейшем наблюдаются эпилептиформные припадки и кома	Обнаружение морулы внутри мононуклеаров в мазке крови (<20%); ПЦР цельной крови. Серологическая диагностика ^b . ПЦР ликвора (низкая ценность)	Доксициклин (А-II)

<i>Rickettsia rickettsii</i> (пятнистая лихорадка Скалистых гор)	Переносчик – клещи. Северная, Центральная и Южная Америка, в США наиболее эндемичная зона простирается от Северной Каролины до Оклахомы	Макулопапулярная (чаще петехиальная) сыпь на запястьях и лодыжках, появляющаяся на 3–5-й день заболевания, с быстрым распространением, может распространяться на ладони и подошвы. Нарушения умственного статуса, тяжелые эпилептиформные припадки	Серологическая диагностика ^b . ПЦР и РИФ образца, полученного при биопсии кожи в месте появления элементов сыпи	Доксициклин (А-II). Хлорамфеникол в определенных клинических ситуациях (например, при беременности) (С-III)
--	---	--	--	---

Спирохеты

<i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма)	Переносчик – клещи. Северная Америка, Европа и Азия	Выделяют ранний (вскоре после мигрирующей эритемы) и поздний (чаще всего одновременно с артритом) энцефалит. Основными неврологическими проявлениями являются: паралич лицевого нерва, особенно двусторонний, менингит и радикулит	Серологическое исследование крови (ELISA+иммуноблоттинг). Серологическое исследование ликвора (ELISA+иммуноблоттинг); уровень антител в ликворе; ПЦР ликвора (низкая чувствительность). МРТ: могут определяться участки воспаления с повышенной интенсивностью сигнала в режимах T2 и FLAIR	Цефтриаксон (В-II). Цефотаксим (В-II). Бензилпенициллин (В-II)
<i>Treponema pallidum</i> (сифилис)	Сексуальный контакт	Генерализованный парез; быстро прогрессирующее течение; развитие деменции. Психические проявления. Редко может имитировать герпетический энцефалит с симптоматикой поражения височной доли	RPR-тест, РИФ-абс VDRL-тест ликвора (специфичный, но слабочувствительный). РИФ-абс ликвора (чувствительна, но неспецифична)	Бензилпенициллин (А-II). Цефтриаксон (В-III).

Грибы

Род <i>Coccidioides</i>	Полупустынные районы юго-западных штатов США, Мексика и Южная Америка. Группа риска – младенцы и пожилые люди, мужчины, представители небелой расы, беременные, а также лица с иммунодефицитом	Чаще всего развивается подострый или хронический менингит. Приблизительно у 50% пациентов наблюдаются дезориентация, летаргия, заторможенность или потеря памяти	Определение комплекмент-связанных или свободных антител в сыворотке. Определение комплекмент-связанных или свободных антител в ликворе; посев ликвора	Флюконазол (А-II). Итраконазол (В-II). Вориконазол (В-III). Амфотерицин В (внутривенно и интратекально) (С-III)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Спорадические случаи. Чаще всего встречается среди иммунокомпрометированных лиц (особенно у больных СПИДом); может вызывать энцефалит и у пациентов с нормальной функцией иммунной системы. Птичий помёт	Чаще всего развивается хронический менингит. Может протекать остро в виде менингоэнцефалита	Посев крови на грибы; исследование на криптококковый антиген в сыворотке. Посев ликвора на грибы; исследование на криптококковый антиген в ликворе	Амфотерицин В (деоксихолат) в сочетании с флюцитозином на 2 недели, затем флюконазол в течение 8 недель (А-I). Амфотерицин В (липосомальный) в сочетании с флюци-

<i>Histoplasma capsulatum</i>	Эндемичные районы в США – Огайо, долина Миссисипи. Микроочаги встречаются по всей Америке, в Африке, Восточной Азии и Австралии. Чаще всего поражает лиц с недостаточностью иммунной системы	В большинстве случаев развивается хронический менингит; может протекать как острый энцефалит. Изолированный менингоэнцефалит или в сочетании с системными проявлениями (гепатоспленомегалия, пневмония, подавление деятельности костного мозга)	Определение антигенов гистоплазмы в моче; визуализация дрожжевых клеток в мокроте и крови с помощью специальных методов окрашивания. Выявление дрожжевых клеток в ликворе с помощью специальных методов окрашивания; определение антигенов гистоплазмы в ликворе; исследование на антитела к гистоплазме в ликворе	тозином на 2 недели, затем флюконазол в течение 8 недель (А-II). Амфотерицин В в сочетании с флюцитозином в течение 6-10 недель (А-I; В-I у ВИЧ-инфицированных пациентов). Снижение повышенного внутричерепного давления с помощью люмбальной пункции (А-II); может потребоваться установка люмбального дренажа или наложение вентрикуло-перитонеального шунта Липосомальный амфотерицин В в течение 4-6 недель, затем итраконазол до нормализации картины ликвора, но не менее 1 года (В-III)
Простейшие				
Род <i>Acanthamoeba</i>	Лица с недостаточностью иммунной системы (особенно клеточного звена; например СПИД) Хронический алкоголизм	Подострое течение с нарушением психического статуса и/или очаговой симптоматикой. Эпилептиформные припадки, гемипарез, лихорадка	Серологическая диагностика (доступна в специализированных лабораториях). Биопсия головного мозга (включая посев)	Комбинация ко-тримоксазола, рифампицина и кетоконазола (С-III). Комбинация флюконазола, сульфадиазина и пириметамина (С-III)
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Лица с недостаточностью иммунной системы (особенно клеточного звена). Носительство у иммунокомпетентных лиц	Лихорадка, головная боль, рвота, атаксия, гемипарез, параличи черепно-мозговых нервов. Энцефалопатия	Большинство случаев диагностируется после смерти. Серологическая диагностика (IFA в рамках проектов CDC и California Encephalitis Project). МРТ: увеличивающееся пространство поражения головного мозга и/или гидроцефалия. Гистопатологическое исследование и РИФ материала, полученного при биопсии головного мозга	Комбинация из 6 препаратов: макролид (азитромицин или кларитромицин) в сочетании с пентамидином, флюцитозином, флюконазолом, сульфадиазином и фенотиразином (тиоридазин или трифлуоперазин) (С-III)

<i>Naegleria fowleri</i>	Купание в озерах и солоноватой воде	Изменение восприятия вкусов и запахов в течение 2–5 дней после купания; часто менингизм, отек диска зрительного нерва и нистагм; редко – патология со стороны черепно-мозговых нервов и атаксия. Быстрое прогрессирование в кому и смерть	Нейтрофильный плеоцитоз и низкий уровень глюкозы в ликворе. Подвижные трофозоиты могут обнаруживаться в надсадочной жидкости теплого ликвора	Комбинация амфотерицина В (внутривенно и интратекально), рифампицина и еще одного антимикробного препарата (например азитромицина, сульфоксазола, миконазола) (С-III)
<i>Plasmodium falciparum</i> (малярия)	Поездка в тропические и субтропические эндемичные зоны. Тяжелое течение заболевания наблюдается чаще всего у детей, а также у взрослых из эндемичных районов, которым не проводилась профилактика	У пациентов, не имеющих иммунитета, которым не проводилась химиопрофилактика, наблюдаются: нарушения сознания, эпилептиформные припадки, очаговая неврологическая симптоматика и/или психоз	Обнаружение <i>P. falciparum</i> в «тонком» мазке крови и «толстой» капле	Хинин, хинидин, артезунат или артемизинин (А-III). Атовакон/прогуанил (В-III) Не рекомендуется применение глюкокортикостероидов. Обменное переливание крови у пациентов с паразитемией >10% или церебральной малярией (В-III)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Реактивация заболевания у пациентов с недостаточностью иммунной системы (особенно со СПИДом). При внутриутробном инфицировании может развиваться тяжелый некротический энцефалит	Экстрапирамидная симптоматика; у реципиентов после трансплантации периферический тип поражения, смешанный (центральный и периферический) тип поражения наблюдается у пациентов со злокачественными новообразованиями, центральный тип – у пациентов со СПИДом. Часто наблюдаются эпилептиформные припадки, гемипарез, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов. Для врожденного токсоплазмоза характерны судороги и хориоретинит	Выявление в сыворотке IgG позволяет определить группу риска по возможной реактивации заболевания. ПЦР ликвора малочувствительна и нестандартизирована. МРТ: множественные кольцевидные очаги повышенной интенсивности у пациентов со СПИДом; при врожденном токсоплазмозе – гидроцефалия и кальцификаты	Пириметамин в сочетании с сульфадиазином или клиндамицином (А-I). Ко-тримоксазол (В-I). Пириметамин в сочетании с любым из нижеследующих препаратов: атовакон, кларитромицин, азитромицин, дапсон (В-III)
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> (западноафриканский трипаносомоз)	Переносчик – муха цеце. Основной резервуар – человек	Хроническое течение, с поздним развитием поражения ЦНС (через месяцы, годы). Раздражительность, личностные изменения, неспособность к концентрации, нарушения сна, выраженная головная боль, атаксия, экстрапирамидные симптомы.	Окрашивание по Романовскому–Гимзе шанкра (при наличии) и лимфатических узлов; серологическая диагностика; многократное окрашивание по Романовскому–Гимзе «тонкого» и «толстого» мазков крови и материала из костного мозга. Реакция латекс-агглютинации на	Эфлорнитин (А-II). Меларсопрол (А-II)

		Прогрессирующие неврологические нарушения, приводящие в конечном итоге к коме и летальному исходу	трипаносомоз, применяемая в практике (чувствительность 96%). Мазки ликвора; выявление IgM в ликворе	
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (восточно-африканский трипаносомоз)	Переносчик – муха цеце. Основной резервуар – антилопы и рогатый скот	Острое течение с ранним поражением ЦНС Нарушения сна; некупирующаяся головная боль; летальный исход в течение недель, месяцев	Окрашивание шанкра по Романовскому–Гимзе (при наличии); серологическая диагностика; многократное окрашивание по Романовскому–Гимзе «тонкого» и «толстого» мазков крови и материала из костного мозга. Мазки ликвора; выявление IgM в ликворе. Биологическая проба на мышцах или крысах	Меларсопрол (А-II)
Гельминты				
<i>Baylisascaris procyonis</i>	Контакт с енотами; игра на земле или употребление в пищу немывтых продуктов, загрязненных калом енотов	Тяжесть заболевания зависит от количества проглоченных яиц гельминта. Симптомы варьируют от дисфункции нервной системы до выраженной очаговой неврологической симптоматики, комы и летального исхода	Эозинофилия в периферической крови и ликворе. Выявление антител в сыворотке крови и ликворе (Purdue Department of Veterinary Pathobiology) Идентификация ларвы в тканях. МРТ: поражение глубоких слоев белого вещества	Альбендазол в сочетании с диэтилкарбамазином (С-III). Глюкокортикостероиды (В-III)
Род <i>Gnathostoma</i>	Юго-Восточная Азия (особенно Таиланд и Япония), Латинская Америка. Употребление в пищу недостаточно кулинарно обработанных рыбы, лягушек, змей, домашних птиц	Миелоэнцефалит. Головная боль, корешковые боли, а также поздние параличи и недержание мочи	Эозинофилия в периферической крови и ликворе. Идентификация гельминтов в тканях	Альбендазол (В-III). Ивермектин (В-III)
<i>Taenia solium</i> (цистицеркоз)	Мексика, Центральная и Южная Америка, Юго-Восточная Азия. Наиболее часто выявляется у эмигрантов из эндемичных регионов. Заражение происходит при употреблении яиц гельминта; причиной патологии ЦНС являются личинки	Наиболее типичное проявление – эпилептиформные припадки, гидроцефалия, хронический менингит. Энцефалит развивается редко: в случае очень большого числа цист в паренхиме головного мозга или после противогельминтной терапии	Серологическая диагностика; иммуноблоттинг с очищенной гликопротеиновой фракцией содержимого цист. Выявление антител в ликворе (отрицательный тест не исключает диагноз) КТ или МРТ: определяются цисты, часть из них кальцифицированы; кольцевидное усиление сигнала и отек указывают на дегенерацию цист	Показания к назначению антимикробной терапии строго индивидуальные. Альбендазол (В-II) Празиквантел (С-II) Глюкокортикостероиды (В-II) При необходимости хирургическая резекция

Постинфекционные/ постиммунизационные энцефаломиелиты

Острый диссеминированный энцефаломиелит

Чаще всего у детей. В большинстве случаев после недавно перенесенной инфекции или вакцинации

Резкое развитие неврологической симптоматики через несколько дней после вирусной инфекции или вакцинации. В большинстве случаев отсутствие лихорадки. Мультифокальная неврологическая симптоматика, включающая неврит зрительного нерва, демиелинизирующее поражение головного и спинного мозга. Нарушения сознания варьируют от stupора и заторможенности до комы. Монофазное течение заболевания

МРТ: определяются множественные, чаще всего двусторонние, но ассиметричные обширные гиперинтенсивные участки поражения головного мозга в режимах T2 и FLAIR, захватывающие, главным образом, субкортикальную зону, ствол мозга, мозжечок и перивентрикулярное белое вещество, а иногда и субкортикальное серое вещество.

МРТ-картина может быть нормальной

Глюкокортикостероиды (В-III). Плазмаферез у пациентов с неэффективностью глюкокортикоидной терапии (В-III). При отсутствии эффекта от плазмафереза – внутривенный иммуноглобулин (С-III)

Примечание. CDC – Центры США по контролю и профилактике заболеваний; FLAIR – режим с подавлением сигнала от свободной жидкости; IFA – иммунофлюоресцирующие антитела; ПСПЭ – подострый склерозирующий панэнцефалит; VDRL – Научно-исследовательская лаборатория венерических заболеваний; ПЦР – полимеразная цепная реакция; RT-ПЦР – ПЦР с обратной транскрипцией; PAS – реактив Шиффа (Шик-реакция).

^a – хотя уровень доказательности С указывает на недостаточность информации для выработки рекомендаций, следует назначить указанную терапию при отсутствии других возможностей;

^b – для установления окончательного диагноза необходимо 4-кратное увеличение титра антител класса IgG в фазу реконвалесценции.

исследования, итогом которых явилось выделение целого ряда новых субтипов [14]. Как уже указывалось выше, наиболее часто поражения нервной системы энтеровирусами проявляются серозными менингитами. Считается, что именно они могут обуславливать до 80% асептических менингитов. Однако следует отдавать себе отчет в том, что они вызывают до 20% общего числа зарегистрированных энцефалитов, этиология которых установлена. Как правило, возникновение энцефалитов связано с определенными субтипами энтеровирусов. Это – ЕСНО 6 и 9, Коксаки А9, В2 и В5, энтеровирус 71 [15, 16]. Общее восприятие инфекций, вызванных энтеровирусами, как саморазрешающегося процесса не может быть экстраполировано на энтеровирусные энцефалиты. Их развитие вообще в значительном числе случаев происходит у иммунокомпрометированных субъектов. Это не только пациенты с агаммаглобулинемией, у которых энтеровирусные энцефалиты протекают особенно тяжело, но и пациенты с избыточной массой тела, пожилые, дети с первичными иммунодефицитами. В ряде случаев энцефалиты развиваются без видимой связи с имму-

нологическим статусом пациента и без каких-то клинических проявлений, характерных для предшествующих поражению головного мозга патогенетических стадий развития энтеровирусной инфекции (накоплению вируса в тонком кишечнике, в том числе с вовлечением ретикуло-эндотелиальной системы). Более типичным является развитие энцефалитов в сезон наиболее высокой заболеваемости энтеровирусной инфекцией, совпадающий с летним и ранним осенним периодом.

Полиовирусы способны вызывать серьезные, инвалидизирующие формы заболевания. Эффективная вакцинация населения серьезно изменила в положительную сторону ситуацию с заболеваемостью полиомиелитом, и, как следствие, сформировались новые подходы к данной проблеме [17]. Эндемичными по этой инфекции остаются четыре страны в мире: Нигерия, Афганистан, Пакистан и Индия. В европейских странах полиомиелит ликвидирован даже на уровне спорадических случаев. Однако существует проблема активизации вакцинных штаммов, некоторые из которых, хотя и в редчайших случаях, способны вызывать тяжелые

формы заболевания. Причем на общем фоне такие случаи имеют большее клиническое значение, чем инфицирование дикими штаммами вируса. С этих позиций представляется логичной стратегия дополнительного использования аттенуированных штаммов возбудителя для того, чтобы расселившийся в кишечнике штамм длительное время сохранялся и поддерживал иммунитет на достаточном уровне. Однако даже у неиммунизированных пациентов попадание в организм вируса чаще всего заканчивается формированием здорового носительства. Значительно реже возникают легкие формы инфекции, сопровождающиеся небольшим субфебрилитетом, тянущими мышечными болями, головной болью, неприятными ощущениями при глотании, рвотой и тошнотой. У одного из тысячи таких больных разворачивается клиническая картина тяжелой формы этой инфекции. Полиовирусы связываются с нервными окончаниями мотонейронов и ретроградно попадают в передние рога спинного мозга. Имелись предположения о вовлечении в процесс лимбических структур. Патогенетической сутью заболевания является все же в большей степени местный процесс, заключающийся в воспалительных изменениях с последующей гибелью мотонейронов спинного мозга и ствольных структур (полио- от греческого «серый», так как поражается в большей степени серое вещество спинного мозга). В клинической картине заболевания на первый план выходят нарастающая слабость в конечностях с последующей мышечной атрофией. Через несколько лет после перенесенной паралитической формы заболевания у пациента может несколько снижаться мышечная сила. Данный феномен расценивается как послеполиомиелитический синдром. Летальность при паралитической форме полиомиелита значительна и достигает до 10%.

Наиболее доказанным и убедительным диагностическим методом является выделение вируса из ликвора. Определенное значение имеет положительный результат ПЦР спинномозговой жидкости. Может учитываться как диагностически значимый результат нахождение иммуноглобулинов М в крови, а также нарастание титра IgG. Значимость серологических методик невысока из-за антигенной неоднородности энтеровирусов. Также необходимо иметь в виду влияние на состояние специфического иммунитета вакцинных штаммов. Выделение энтеровирусов из кала не имеет клинического значения, так как их бессимптомное носительство распространено очень широко.

Арбовирусы. Термин арбовирусы не имеет ничего общего с современными принципами классификации вирусов. Но он удобен клинически, так как включает большую группу зоонозных, одноцепоч-

ных РНК-овых, икосаидерных вирусов, чаще всего передающихся трансмиссивно – с укусами комаров и клещей [18]. Арбовирусные инфекции чаще всего возникают в конце лета и осенью. Они вызывают весьма трудно дифференцируемые между собой клинические формы заболевания. Весьма значителен удельный вес субклинических форм. Как правило, клинические формы укладываются в три основных варианта: фебрильное заболевание, геморрагическая лихорадка и менингоэнцефалит. С распространением лихорадки Западного Нила в США арбовирусы стали самой частой причиной энцефалита в США, оттеснив герпетическую инфекцию. Арбовирусы насчитывают пять семейств, из которых два – тогавирусы и буньявирусы являются в наибольшей степени значимыми для человека.

Тогавирусы, в свою очередь, делятся на две основных группы: а-вирусы и флавиавирусы. А-вирусы передаются через укусы комаров. Восточный энцефалит лошадей, распространенный вдоль Восточного побережья США, является редкой, но наиболее тяжелой формой арбовирусного энцефалита. Основным переносчиком заболевания *Culiseta melanura* осуществляет кровососание преимущественно среди птиц. Однако *Aedes* способен передавать инфекцию не только среди птиц, но и среди людей и лошадей. Вирус наиболее активно циркулирует с мая по сентябрь. Только около 5% случаев инфицирования заканчивается развитием клинической картины заболевания. Исключение составляют дети в возрасте до 4 лет, у которых каждый пятый случай инфицирования заканчивается развитием заболевания. Клиника энцефалита нарастает внезапно, характеризуется тяжелой общемозговой симптоматикой, почти всегда комой, судорогами, часто депрессией дыхания. Летальность составляет 50 и 75% у людей в возрасте до 20 и после 60 лет соответственно [19, 20].

Венесуэльский лошадиный энцефалит встречается вдоль побережья Мексиканского залива. Клиническая картина заболевания развивается у 4% инфицированных детей в возрасте до 15 лет. Среди взрослых удельный вес клинических форм заболевания существенно ниже. Летальность велика и достигает до 20%. Клиническая картина болезни складывается из обычной для арбовирусных инфекций симптоматики: лихорадочного продрома, сильной головной боли, миалгий и рвоты [21].

Западный лошадиный энцефалит, распространенный среди сельского населения Западного побережья США, вызывает 30–40 случаев заболевания в год. Но это самый значимый показатель среди а-вирусов [22]. Более частые случаи наблюдаются при теплом и влажном лете, что способствует сущес-

твенному возрастанию количества инфицированных москитов. Клинически значимая форма среди людей встречается менее чем у одного из тысячи инфицированных. Чаще заболевание встречается среди детей в возрасте до 4 лет. Продромальный период составляет 5–10 дней, после которого у пациента возникает неврологическая симптоматика – головная боль, мозговая рвота, судороги, реже кома. Летальность при этом заболевании все же остается высокой, достигая, по данным отдельных исследователей, 10%. Каждый третий ребенок и каждый десятый взрослый имеют серьезные остаточные явления энцефалита. В некоторых случаях описан так называемый постинфекционный паркинсонизм.

Сент-Луис энцефалит встречается довольно часто и делит лидерство, по данным CDC, с лихорадкой Западного Нила. Природным резервуаром инфекции являются птицы, у которых на протяжении месяцев может сохраняться бессимптомная вирусемия. Кровососание у птиц осуществляется обычно весной и в начале лета. В более позднем периоде насекомые чаще нападают на млекопитающих и человека. Значительное число бессимптомных форм, а также широкая распространенность инфекции на Юго-Востоке и Среднем Западе США делают возможным эпидемический подъем в регионе в случае наличия достаточной прослойки. Заболевание протекает подобно другим энцефалитам с преимущественным поражением коры головного мозга, ствола и черной субстанции. Для данного вида энцефалитов типичны сильные мышечные боли, повышение креатинфосфокиназы и гипонатриемия [23]. Летальность высока, достигает 10–35% у лиц старше 60 лет. Несмотря на редкость стойких неврологических проявлений, все же этот показатель составляет не менее 10% [24]. Чаще, чем энцефалит, инвазивные формы инфекции проявляются развитием серозного менингита.

Флавивирuses получили свое название от ярчайшего представителя этого семейства – возбудителя желтой лихорадки. Семейство довольно многочисленно и насчитывает 68 возбудителей, причем похоже, что это еще не предел. На основании антигенного сходства вирусы классифицированы на восемь основных групп (комплексов): японского энцефалита, Уганда S, Денге, Рио-Браво, Модок, Тайуленди, Нтайя и негруппированные вирусы.

Японский энцефалит является широко распространенным заболеванием, в том числе и по географическому признаку. Он встречается на пространстве от Сибири на северо-западе до Юго-Восточной Азии и Индии. Эпидемиологические закономерности напоминают другие арбовирусные заболевания,

однако относительно чаще в клинической картине заболевания на первый план выходят очаговые поражения центральной нервной системы с вовлечением ствола и базальных ганглиев. Типично также вовлечение в процесс передних рогов, обуславливающих наличие у больного вялого паралича. Летальность огромна и составляет примерно 30%. У каждого пятого из выздоровевших имеют место стойкие неврологические остаточные явления и часто инвалидизация [25, 26].

Вместе с энцефалитом Сент-Луис, энцефалитом Долины Мюррей и Кунджин лихорадка Западного Нила относится к комплексу японского энцефалита. Все они имеют сходные клинические проявления, включающие головную боль, спутанность сознания, тошноту и рвоту. Лихорадка, менингизм, очаговая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, расстройства чувствительности и, в тяжелых случаях, кома встречаются при всех арбовирусных нейроинфекциях. Как и при всех арбовирусных процессах при *лихорадке Западного Нила* (ЛЗН) выделяются два отдельных трансмиссивных цикла: первый – накопление вируса в организме насекомого (комара *Culex*) после кровососания у птиц; второй – распространение возбудителя среди птиц, а также млекопитающих и человека при последующих кровососаниях. Температура окружающей среды, вид обитающего в данной местности комара, плотность насекомых, количество потенциальных хозяев – все это прямо влияет на интенсивность инфекционного процесса в регионе. Вирус выделен у 60 видов комаров, в основном рода *Culex*. Доказано его размножение в организме насекомых. Существенно, что и в организме некоторых теплокровных (некоторые грызуны, лошади) может происходить нарастание количества вируса, оказывающее существенное влияние на распространение вируса при достаточном числе переносчиков инфекции. По-видимому, основное число инфицированных людей переносят ее бессимптомно. Клинические проявления при ЛЗН могут быть весьма разнообразны. Большинство укладываются в 3–6-дневную лихорадку, сопровождаются головной болью и ломотой в спине, миалгиями [27, 28]. Фарингиты, конъюнктивиты, тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли также могут иметь место при ЛЗН. У 20–50% больных отмечается незудящая пятнисто-папулезная или розеолезная сыпь на туловище и конечностях, исчезающая спонтанно через неделю. Изредка встречается лимфаденопатия, которая скорее является исключением из правил (2–4% случаев). Возможно развитие клинического синдрома, подобного Gullain-Barre, сопровождающегося выраженной мышечной слабостью.

Описаны тремор, миоклония, мозжечковая атаксия, паркинсонизм, двусторонние поражения диафрагмального нерва, локальные судороги. Из экстрацеребральных проявлений отмечались миокардиты, панкреатиты, гепатиты, орхиты. Вследствие статистического анализа, проведенного по материалам последних подъемов заболеваемости в Нью-Йорке, вовлечение нервной системы происходит у одного из 150 инфицированных. Диагностика заключается в выделении вируса из ликвора и крови, определении IgM в сыворотке и ликворе (последнее сопряжено с возрастанием летальности), а также нарастании титра IgG.

Клещевые энцефалиты являются значительной клинической проблемой в целом ряде регионов, в том числе в Восточной Европе и СНГ. По официальным данным, наблюдается 10 000 случаев заболевания у людей в год (в реальной жизни значительно больше). При этом около трети указанных случаев приходится на Европейский регион. Как и у всех флавивирусов, у вирусов комплекса клещевого энцефалита имеется липидная оболочка, 3 структурных протеина (капсид, мембрана и конверт), а также 7 протеиновых структур, вовлеченных в репликацию вируса. Всего выделено 3 основных группы вируса, относящихся к вирусам клещевого энцефалита, обуславливающих широкий спектр клинических проявлений – от нетяжелого саморазрешающегося процесса до стойких тяжелых проявлений с дегенерацией мотонейронов и с бульбарными симптомами. Наиболее представительная «sensu lato», включает Центрально-Европейский энцефалит, Лангат, Киассанурскую лесную болезнь, Омскую геморрагическую лихорадку, Российский весенне-летний энцефалит (он же Дальневосточный энцефалит), Турецкий овечий энцефалит. Вторая группа вирусов получила название тюленьей, и убедительных данных за ее способность вызывать заболевание у людей пока не получено. Представитель третьей группы – вирус Повассан представляет собой единственную известную причину клещевого энцефалита на Североамериканском континенте. Передача заболевания человеку осуществляется в большинстве случаев через укус зараженного клеща. Трансовариальная передача вируса описана, однако встречается крайне редко и не играет существенного эпидемиологического значения, по крайней мере в настоящее время. Клещ проходит три основные стадии развития, в каждой из которых осуществляется однократное кровососание (личинка, нимфа, взрослая особь). Например, если в стадии личинки (ларва) происходит инфицирование вирусом, то нимфа передаст этот вирус другому млекопитающему, поддерживая циркуляцию виру-

са в экосистеме. Это создает определенные эпидемиологические особенности. Кратковременная циркуляция вируса в популяции оленей и косуль, являющихся также объектом агрессии членистоногих, может влиять на заболеваемость людей. Так, сокращение их числа на ограниченной площади убирает дополнительный, конкурентный объект для кровососания, причем человек становится почти безальтернативным объектом нападения взрослых особей. Как правило, продолжительного присасывания для передачи вируса клещевого энцефалита не требуется. Кроме того, возможна передача вируса насекомому, осуществляющему кровососание рядом с другой, инфицированной особью. В Европе и Азии переносчиками вируса клещевого энцефалита являются те же клещи, которые вовлечены в процесс циркуляции боррелий (*I. ricinus*, *I. persulcatus*). В то же время вирус Повассан на Американском континенте передается через *I. cookei*, использующих для своего питания некрупных млекопитающих и редко нападающих на человека. Вирус появляется в крови обычно через неделю и циркулирует примерно столько же. Клиническая картина заболевания складывается из преобладающих бессимптомных и манифестных форм. Причем последние в большинстве случаев не диагностируются, так как заболевание протекает в форме фебрильной лихорадки [29]. Описывается характерное для Европейского энцефалита двухволновое течение заболевания, заключающееся в повторной волне заболевания после 3–7-дневного периода нормализации температуры. Существенно, что неврологические проявления имели место примерно у 20% пациентов. Формы, протекающие с вовлечением ЦНС, обычно складываются из симптоматики энцефалита – 40%, менингита – 40–50%, а также миелита – около 10% [30]. При этом практически все миелиты и большинство тяжелых и летальных форм приходится на взрослых старше 50 лет. Стойкая неврологическая симптоматика остается менее чем у 2% детей. Принято считать, что заболевания, вызванные вирусом Повассан, отличаются более тяжелой клинической симптоматикой. По некоторым данным, летальность доходит до 15%, хотя столь высокий показатель может быть результатом и незначительного количества описанных случаев заболевания. Лабораторная диагностика клещевого энцефалита является в большинстве случаев серологической. В основе ее лежит определение IgM в крови и ликворе пациентов.

Одним из наиболее существенных представителей буньявирусов является Калифорнийский энцефалит. Пик заболеваемости совпадает с периодом наибольшей активности кровососущих насекомых. В основном именно этим и обусловлены эпидеми-

ологические особенности Калифорнийской группы энцефалитов. В настоящее время известно также, что природным очагом инфекции являются белки. В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает в саморазрешающейся лихорадочной форме. Чаще встречается у молодежи и вызывает энцефалит менее чем у 3% инфицированных. Однако энцефалит протекает довольно тяжело и, при сравнительно низкой летальности, у значительной части выживших остаются остаточные явления в виде стойкой неврологической симптоматики, реже – периодически возникающего судорожного синдрома [31].

Герпес-вирусы. Герпетическая инфекция встречается у пациентов довольно часто, вызывая энцефалит в среднем у 5–6 больных на 1 млн населения. При этом данные в США, Западной и Восточной Европе в принципе не различаются.

Вирус простого герпеса. Само понятие герпетического энцефалита чаще всего (и это вполне справедливо!) ассоциируется с вирусом простого герпеса первого типа [9, 32]. Первоначальное проникновение вируса в организм человека осуществляется через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, где происходит его накопление и размножение. Затем периневрально или интраневрально вирус попадает в региональные нервные ганглии, где находится в латентном состоянии, естественно, не реплицируясь. Данный патогенетический феномен является принципиальным, так как обуславливает отсутствие возможности элиминировать латентный вирус из организма с помощью противовирусных препаратов. Неизвестно, насколько значимо вирус влияет на нейроны, однако хорошо известно, что латентный вирус не вызывает серьезных повреждений нейронов, которые тоже не реплицируются. С современных позиций, такое состояние до определенного момента «устраивает» как микроорганизм, так и хозяина. Однако латенция не отвечает некоторым безусловным компонентам инфекционного процесса, подразумевающим репликацию и занятие новых ареалов, т.е. распространение инфекции. Для этого вирус ретроградно, вероятно периневральным путем, попадает в слизистые оболочки, где накапливается в количестве, вполне достаточном для инфицирования других лиц. Этот процесс реактивации связан с состоянием макроорганизма, в частности с развитием иммуносупрессии. Механизм вирусной адгезии связан с наличием неспецифических рецепторов к протеину сульфату, что в принципе дает возможность связываться с целым рядом тканей. Этому препятствует быстрое формирование противогерпетического иммунитета, эффективно препятствующее развитию диссеминации. В то же время, при проникновении вируса в центральную

нервную систему или глаз, т.е. через ГЭБ или ГОБ, возможности иммунного ответа резко снижаются. Поэтому развивающийся герпетический энцефалит по определению является тяжелым заболеванием, характеризующимся:

- быстрым нарастанием клинических проявлений;
- тяжелым течением, так как его патоморфологической основой является некроз;
- вовлечением в процесс лобно-теменных, реже мозжечковых структур;
- преобладанием в клинической картине общемозговой симптоматики, хотя обычно присутствуют и очаговые симптомы.

Классической триадой, характеризующей герпетический энцефалит, является головная боль, повышение температуры и нарушенный ментальный статус [9, 33]. Другими симптомами заболевания являются судороги, очагово-неврологическая симптоматика, а также развитие мозговой комы. Следует отметить, что для пациентов моложе 30 лет и имеющих 7 и более баллов по шкале Глазго наблюдается достоверно меньшая летальность, чем для остальных пациентов. Диссеминированные формы инфекции, протекающие с поражением внутренних органов, встречаются достаточно редко и развиваются в большинстве случаев у пациентов с очевидным иммунодефицитом. Однако в 25% случаев процесс генерализации возникает спонтанно, без выраженных признаков предшествующего падения иммунитета.

Герпетический энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 2-го типа, встречается у новорожденных и связан с инфицированием во время прохождения по родовым путям матери непосредственно во время родов. При этом женщина, как правило, переносит в этот момент первичное инфицирование генитальным герпесом. Это связано с более интенсивной и более длительной репликацией вируса в слизистых оболочках при первичном инфицировании, чем при рецидиве заболевания. Во всяком случае, первичное инфицирование с развернутой клинической картиной может являться причиной энцефалита в 30–40% случаев.

Диагностика представлялась достаточно сложной до появления в клинической практике современных методов детекции вируса. Высокочувствительной и специфичной является постановка ПЦР с ликвором пациента. Определение иммуноглобулинов в ликворе методом ИФА является дополнительным средством диагностики в случаях затянувшегося течения заболевания.

Летальность от герпетического энцефалита по-прежнему остается высокой, достигая 15–17%. Стоит отметить, что до использования в клини-

ческой практике ацикловира она доходила до 72–80%, приводя также к высокой инвалидизации. Существенно, что эффективность препарата напрямую зависит от своевременности его применения. Таким образом, по-прежнему актуален принцип раннего назначения адекватных (10–15 мг/кг 3 раза в сутки) доз ацикловира у любых пациентов с серьезным менингоэнцефалитом или энцефалитом. Препарат при небыстром введении практически нетоксичен, тератогенный эффект не отмечен (поэтому у беременных с энцефалитом сомнения и отсрочки с введением препарата неоправданы). Однако клиническая эффективность однозначно продемонстрирована только при заболеваниях, вызванных вирусами герпеса 1-го и 2-го типа, и при зостер-инфекции.

Герпес-зостер. Обычный цикл вирусной инфекции включает проникновение вируса через слизистые оболочки, распространение и репликацию в лимфоидной ткани. В дальнейшем вирус распространяется к кожным покровам, вызывает определяемую вирусемию, проявляющуюся гипертермией за несколько дней до появления кожной сыпи. В этом заключается отличие вируса герпес-зостер от вируса простого герпеса, который реплицируется местно, прежде чем проникнуть в сенсорные ганглии. Обычно противовирусный ответ при герпес-зостер бывает достаточно сильным, и латентное течение вируса продолжается в дорсальных рогах нервных ганглиев. Реактивация вируса происходит при снижении иммунитета хозяина и вызывает репликацию в сенсорных ганглиях, интра- и периневральный транспорт, а также размножение в соответствующих сегментах кожи.

Вирус способен вызвать миелиты и полирадикулоневриты [34]. Гематогенное проникновение вируса в ЦНС может вовлекать в процесс крупные и мелкие сосуды, вызывая васкулиты. Васкулиты крупных сосудов могут проявляться ишемическими или геморрагическими инсультами. Васкулиты мелких сосудов вызывают маленькие овальные иногда смешанные ишемические геморрагические демиелинизирующие повреждения в кортикальных структурах. Третий тип повреждения складывается из венкулитов или перивенкулитов. Причем последние образуются в результате распространения процесса от желудочков мозга на близлежащие ткани. Наиболее часто встречается вторая форма из описанных выше, сопровождающаяся васкулитами сосудов небольшого размера. Патологоанатомически отмечаются глиальные включения Ковдри и герпетические включения в олигодендроциты. Пораженные сосуды содержат многоядерные гигантские клетки и вирусные вклю-

чения [35]. Диагностика основана на выделении вируса из ликвора методом ПЦР.

Доступных рандомизированных исследований, доказывающих высокую эффективность ацикловира, при подобных энцефалитах не выявлено. Однако логика заболевания предусматривает введение высоких доз ацикловира данной группе больных [2, 36].

Цитомегаловирус. Цитомегаловирус передается через оральный секрет, через инфицированную кровь, сперму, намного реже – мочу, а также грудное молоко. Вирус имеет латентное течение в периферических мононуклеарных клетках, костном мозге, астроцитах, нейронах, олигодендроглии, а также капиллярном эндотелии. Наибольшее количество поражений ЦНС встречается у новорожденных, контактирующих с вирусом внутриутробно или перинатально (в США примерно 8 тыс. случаев в год). Важными контингентами риска, у которых происходит активация инфекции, являются ВИЧ-инфицированные (12%) пациенты и больные, перенесшие трансплантацию органов (2%). При первичном проникновении инфекция протекает бессимптомно или вызывает мононуклеозоподобный синдром. У иммуносупрессивных больных первичная инфекция вызывает гипертермию, слабость и артралгии. Наиболее частыми проявлениями энцефалита являются деменция и делирий. Превалирующими симптомами вовлечения желудка является летаргия и общемозговая симптоматика, быстро прогрессирующая кома и смерть. Около половины пациентов имеют локальные симптомы, а также ретиниты и радикуломиелиты. Так как клинические симптомы недостаточно специфичны, решающее значение в диагностике имеет определение вируса ДНК ЦМВ в ликворе. Метод ПЦР имеет чувствительность 82–100% и специфичность 86–100% при цитомегаловирусных энцефалитах [37].

Вирус Эпштейна–Барр. Эпштейна–Барр вирус-инфекция чаще всего протекает бессимптомно. Может вызывать фебрильную мононуклеарную реакцию, воспринимаемую как отдельная нозологическая форма – инфекционный мононуклеоз. Энцефалиты редки, встречаются чаще всего у пациентов с неходжкинской лимфомой или первичной лимфомой ЦНС. Иногда имеется клиника энцефалита при первичном инфицировании или реактивации инфекции. В некоторых случаях имеют место миелиты, в том числе и как аутоиммунный процесс после перенесенной инфекции. Клиническая симптоматика сходна с другими формами герпетических инфекций. Как особенность можно отметить склонность к вовлечению в процесс спинного мозга. Диагностика основывается на ПЦР

и нахождении в ликворе IgM. Имеются исследования, свидетельствующие о снижении вирусной нагрузки при использовании ацикловира. Однако доказательств улучшения исходов заболевания при использовании ацикловира нет.

Вирус герпеса человека 6-го типа. Герпес-вирус 6-го типа представляет собой инфекцию, вызывающую в детском возрасте доброкачественную экзантему. Как и все вирусы этой группы, герпес-вирус 6-го типа попадает чаще всего со слюной, формирует иммунитет (антитела), которые определяются у всех взрослых. Персистенция осуществляется в лимфоцитах, а также в нейроглии. Интересно, что $1/3$ фебрильных судорог у детей в возрасте до 2 лет обусловлена герпесом 6-го типа. Энцефалиты редки, чаще ассоциированы с первичным инфицированием, клиника варьирует от стойкого судорожного синдрома до развития стойкой очаговой симптоматики. Исходы заболевания также весьма варьируют. Учитывая возможную персистенцию вируса в ЦНС, ПЦР является не абсолютным методом для этиотропной диагностики заболевания. Целесообразно сочетание с ИФА – нарастание Ig G или количественный ПЦР. Первая причина поражений ЦНС у пациентов с трансплантацией органов [38, 39].

Вирус герпеса человека 7-го типа. Герпес-вирус 7-го типа встречается у 85% американцев. Передается так же, как и герпес-вирус 6-го типа. Ассоциируется с появлением розеолезной сыпи у детей. Имеет перекрестный иммунитет с герпес-вирусом 6-го типа, который, вероятно, позволяет избежать развития клинических форм заболевания, так как инфицирование им происходит несколько позже. Имеются единичные работы, свидетельствующие о возможности развития энцефалитов при герпесе 7-го типа, основанных на доказательстве первичного инфицирования серологическими маркерами [40]. Лечение и диагностика не отработаны и базируются на принципах для вируса герпеса 6-го типа.

Вирус герпеса человека 8-го типа. Герпес-вирус 8-го типа ассоциируется с развитием саркомы Капоши. Данные о формировании энцефалита при этой инфекции бессистемны и базируются на случаях выделения вируса из небольших очагов демиелинизации.

Этиотропная терапия

Подходы к этиотропной терапии при различных этиологических формах энцефалитов можно суммировать в следующих основных положениях:

1. Вирус простого герпеса: рекомендован ацикловир (А-I).
2. Вирус опоясывающего герпеса: рекомендован ацикловир (В-III); ганцикловир может рассмат-

риваться в качестве альтернативного препарата (С-III); кортикостероиды могут быть рассмотрены в качестве дополнительной терапии (С-III).

3. Цитомегаловирус: рекомендована комбинация ганцикловира с фоскарнетом (В-III).

4. Эпштейна–Барр вирус: ацикловир не рекомендован, использование кортикостероидов может быть успешным (С-III), но необходимо учитывать потенциальный риск их применения.

5. Вирус герпеса 6-го типа: у иммуносупрессивных пациентов рекомендовано применение ганцикловира или фоскарнета (В-III); применение этих препаратов у иммунокомпетентных пациентов может быть рассмотрено (С-III), но на сегодняшний день нет достаточно убедительных данных по их эффективности.

6. В-вирус: рекомендован валацикловир (В-III), альтернативными препаратами могут быть ганцикловир (В-III) и ацикловир.

7. Вирус гриппа: озельтамивир рассматривается в качестве препарата выбора (С-III).

8. Вирус кори: рибавирин может быть рассмотрен в качестве препарата выбора (С-III); интратекальное введение рибавирина возможно у пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом (С-III).

9. Вирус Nipah: рибавирин может быть рассмотрен в качестве препарата выбора (С-III).

10. Вирус лихорадки Западного Нила: рибавирин не рекомендован.

11. Вирус японского энцефалита: интерферон- α не рекомендован.

12. Вирус энцефалита Сент-Луис: интерферон-2 α может быть рассмотрен в качестве препарата выбора (С-III).

13. ВИЧ: рекомендуется высокоэффективная антиретровирусная терапия (ВААРТ) (А-II).

14. JC-вирус: рекомендуется восстановление иммунного статуса (А-III) или ВААРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов (А-II).

15. *Bartonella bacilliformis*: рекомендуется назначение хлорамфеникола, ципрофлоксацина, доксициклина, ампициллина или ко-тримоксазола (В-III).

16. *Bartonella henselae*: в качестве терапии может рассматриваться назначение доксициклина или азитромицина в сочетании с рифампицином или в режиме монотерапии (С-III).

17. *Listeria monocytogenes*: рекомендуется ампициллин в сочетании с гентамицином (А-III); в качестве альтернативного препарата у пациентов с аллергией на пенициллины – ко-тримоксазол (А-III).

18. *Mycoplasma pneumoniae*: может рассматриваться антибактериальная терапия (азитромицин, доксициклин или фторхинолоны) (С-III).

19. *Tropheryma whipplei*: рекомендуется назначение цефтриаксона. Менее предпочтительно назначение ко-тримоксазола или цефиксима (В-III)..

20. *Mycobacterium tuberculosis*: следует начать 4-компонентную противотуберкулезную терапию (А-III); у пациентов с менингитом дополнительно следует назначить дексаметазон (В-І).

21. *Anaplasma phagocytophilum*: рекомендовано назначение доксициклина (А-III).

22. *Ehrlichia chaffeensis*: рекомендовано назначение доксициклина (А-II).

23. *Rickettsia rickettsii*: рекомендовано назначение доксициклина (А-II); хлорамфеникол может рассматриваться в качестве альтернативы в определенных клинических ситуациях, таких как беременность (С-III).

24. *Coxiella burnetii*: рекомендуется назначение комбинации доксициклина с фторхинолоном и рифампицином (В-III).

25. *Borrelia burgdorferi*: рекомендуется использование цефтриаксона, цефотаксима или бензилпенициллина (В-II).

26. *Treponema pallidum*: рекомендуется назначение бензилпенициллина (А-II); альтернативный препарат – цефтриаксон (В-III).

27. *Coccidioides* spp.: рекомендовано назначение флуконазола (А-II); альтернативные препараты – вориконазол (В-III) и амфотерицин В (внутривенно и интратекально) (С-III).

28. *Cryptococcus neoformans*: рекомендована стартовая терапия с использованием комбинации амфотерицина В деоксихолата (А-I) или липосомального (А-II) и флюцитозина.

29. *Histoplasma capsulatum*: рекомендуется использовать липосомальный амфотерицин В; менее предпочтительно использовать итраконазол (В-III).

30. *Acanthamoeba*: триметоприм/сульфаметоксазол + рифампицин + кетоконазол (С-III), также может быть обоснованной схема флуконазол + сульфадиазин + пириметамин (С-III).

31. *Balamuthia mandrillaris*: пентамидин в сочетании с макролидами (азитромицин или кларитромицин), флуконазолом, сульфадиазином, флуцитозином и лифенотиозином (С-III).

32. *Naegleria fowleri*: амфотерицин В (внутривенно или интратекально) и рифампицин в сочетании с другими средствами.

33. *Plasmodium falciparum*: рекомендуются хинин, хинидин или артемизинин (А-III); как альтернатива – атовакуон – прогуанил (В-III); обменное переливание крови рекомендуется пациентам с уровнем паразитемии выше 10% или церебральной малярией (В-III); глюкокортикостероиды не рекомендуются.

34. *Toxoplasma gondii*: рекомендуются пириметамин + сульфадиазин или клиндамицин (А-I); альтернативными препаратами являются триметоприм / сульфаметоксазол (В-I) и пириметамин + атовакуон, кларитромицин, азитромицин или дапсон (В-III).

35. *Trypanosoma brucei gambiense*: рекомендуется эфлорнитин (А-II); как альтернатива – меларсопрол (А-II).

36. *Trypanosoma brucei rhodesiense*: рекомендуется меларсопрол (А-II).

37. *Baylisascaris procyonis*: может рассматриваться комбинация альбендазол + диэтилкарбамазин (С-III); также может рассматриваться дополнительная терапия ГКС (В-III).

38. *Gnathostoma species*: рекомендуются альбендазол (В-III) или ивермектин (В-III).

39. *Taenia solium*: необходимость лечения должна определяться индивидуально; рекомендуются альбендазол и ГКС (В-III); как альтернатива может быть рассмотрен празиквантел (С-II).

40. *Острый рассеянный энцефаломиелит*: рекомендуются большие дозы ГКС (В-III); другие варианты включают обменное переливание плазмы (В-III) и внутривенный иммуноглобулин (С-III).

Таким образом, проблема этиологической диагностики и специфической терапии энцефалитов в настоящее время остается крайне актуальной, несмотря на расширение возможностей в плане комплексного лабораторно-инструментального обследования пациентов. Определенные трудности в это вносит описание все новых возбудителей энцефалита, а также изменение удельного веса отдельных этиологических агентов вследствие вакцинации и других противоэпидемических мероприятий. Использование вышеизложенных рекомендаций поможет клиницисту, работающему с данной категорией больных, более ясно понять современные подходы к диагностике и ведению пациентов с энцефалитами и, следовательно, снизить летальность и улучшить ближайшие и отдаленные последствия заболевания.

Литература

1. Johnson R.T. Acute encephalitis. Clin Infect Dis 1996; 23:219–24.
2. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., et al. The manage-

- ment of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47:303-27.
3. Turner G., Scaravilli F. Parasitic and fungal diseases. In: Graham D.I., Lantos P.L., eds.: Greenfield's Neuro-

- pathology, Seventh Edition. New York: Arnold, 2002; Vol. II, 107-51.
4. Kennedy P.G. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:i10.
 5. Melnick J.L. Current status of poliovirus infections. *Clinical Microbiol Rev* 1996; 9(3):293-300.
 6. Portegies P., Solod L., Cique P., et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infections. *Eur J Neurol* 2004; 11(5):297-304.
 7. Maschke M., Kastrup O., Forsting M., Diener H.C. Update of neuroimaging in infectious central nervous system disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:475-80.
 8. Kapoor H., Signs K., Somsel P., et al. Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease. *J Clin Virol* 2004; 31(4):289-91.
 9. Tyler K.L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11(Suppl 2):57A-64A.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-4):1-29.
 11. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-84.
 12. Straub J., Chofflon M., Delavelle J. Early high-dose intravenous methyl prednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: A successful recovery. *Neurology* 1997; 49:1145-7.
 13. Keegan M., Pineda A.A., McClelland R.L., et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143-6.
 14. Enterovirus Surveillance – United States, 1970-2005. *MMWR* 2006; 55(SS 8).
 15. Fowlkes A.L., Honarmand S., Glaser C., et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998-2005. *J Infect Dis* 2008; 198:1685-91.
 16. Ooi M.H., Wong S.C., Podin Y., et al. Human enterovirus 71 disease in Sarawak, Malaysia: a prospective clinical, virological, and molecular epidemiological study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:646-56.
 17. Progress toward interruption of wild poliovirus transmission—worldwide, January 2007-April 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:489-94.
 18. Halperin J.J. Viral encephalitis – Background, Arboviruses, and Enteroviruses. In: Halperin J.J., eds.: *Encephalitis: diagnosis and treatment*. New York: Informa Healthcare, 2008; 125-30.
 19. Aguilar P.V., Robich R.M., Turell M.J., et al. Endemic eastern equine encephalitis in the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76:293-8.
 20. Eastern Equine Encephalitis – New Hampshire and Massachusetts, August-September 2005. *MMWR* 2006; 55 (25):697-700.
 21. Weaver S.C., Salas R., Rico-Hesse R., et al. Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalitis in South America. VEE Study Group. *Lancet* 1996; 348:436-40.
 22. Reisen W.K., Monath T.P. Western equine encephalomyelitis. In: Monath T.P., ed. *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*, vol. 5. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989:90-137.
 23. Jones S.C., Morris J., Hill G., et al. St. Louis encephalitis outbreak in Louisiana in 2001. *J La State Med Soc* 2002; 154:303-6.
 24. Wasay M., Diaz-Arrastia R., Suss R.A., et al. St Louis encephalitis: a review of 11 cases in a 1995 Dallas, Tex, epidemic. *Arch Neurol* 2000; 57:114-8.
 25. Solomon T., Vaughn D.W. Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 267:171-94.
 26. Ooi M.H., Lewthwaite P., Lai B.F., et al. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central Sarawak, Malaysia, 1997-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 47:458-68.
 27. Campbell G.L., Marfin A.A., Lanciotti R.S., et al. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 9:519-29.
 28. Solomon T., Ooi M.H. West Nile encephalitis. *BMJ* 2003; 326:865-9.
 29. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Gould E.A. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Res* 2003; 57:129-46.
 30. Cizman M., Rakar R., Zakotnik B., et al. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111:484-7.
 31. McJunkin J.E., los Reyes E.C., Irazuzta J.E., et al. La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 2001; 344:801-7.
 32. Koskiniemi M., Piiparinen H., Mannonen L., et al. Herpes encephalitis is a disease of middle aged and elderly people: polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus in the CSF of 516 patients with encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:174-8.
 33. Whitley R.J., Soong S.J., Linneman J.C., et al. Herpes simplex encephalitis: Clinical assessment. *JAMA* 1982; 247:317-20.
 34. Devinsky O., Cho E.S., Petito C.K., et al. Herpes zoster myelitis. *Brain* 1991; 114(Pt 3):1181-96.
 35. Gildea D.H., Lipton H.L., Wolf J.S., et al. Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. *N Engl J Med* 2002; 347:1500-3.
 36. Gildea D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11(Suppl 2):89A-94A.
 37. Cinque P., Cleator G.M., Weber T., et al. Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus in AIDS patients. European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. *J Neurovirol* 1998; 4:120-32.
 38. Zerr D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. *J Clin Virol* 2006; 37(Suppl 1):S52-S56.
 39. McCullers J.A., Lakeman F.D., Whitley R.J. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:571-6.
 40. Dewhurst S. Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11(Suppl 2):105A-111A.