



EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

**Viral Meningoencephalitis: a Review of Diagnostic Methods and Guidelines for Management**  
European Journal of Neurology; Published online: 3 Mar 2010.

---

## **Virusinis meningoencefalitas: diagnostikos metodų apžvalga ir gydymo nuorodos**

---

**I. Steiner**  
**H. Budka**  
**A. Chaudhuri**  
**M. Koskiniemi**  
**K. Sainio**  
**O. Salonen**  
**P. G. E. Kennedy**

**Santrauka.** Virusinis encefalitas yra neatidėliojama medicininė būklė. Ligos prognozė priklauso nuo sukėlėjo ir žmogaus imuninės sistemos. Teisinga neatidėliojama diagnostika ir simptominio bei specifinio gydymo pradžia turi didelės įtakos išgyvenamumui, mažina negrįžtamą smegenų audinio pažeidimą. *Metodai:* peržiūrėta literatūra nuo 1966 iki 2009 m. Rekomendacijos sudarytos remiantis bendru sutarimu. Kai trūko įrodymų, bet sutarimas buvo akivaizdus, suformuluotos geros praktikos nuorodos. *Rekomendacijos:* diagnozė turi būti grindžiama ligos anamneze, objektyviu tyrimu, smegenų skysčio baltymo ir gliukozės, ląstelių kiekio ir sukėlėjo identifikacija naudojantis polimerazių grandinių reakcija (PGR) (A lygio rekomendacija) ir serologija (B lygio rekomendacija). Vaizdiniai galvos smegenų tyrimai, ypač magnetinio rezonanso tomografija, yra būtini (B lygio rekomendacija). Juosmeninė punkcija (JP) turėtų būti atlikta nedelsiant po vaizdinio galvos smegenų tyrimo, tačiau, jei šio tyrimo atlikti negalima, JP galima atidėti tik esant tam tikroms aplinkybėms. Smegenų biopsija turėtų būti siūloma tik esant neįprastiems ir sudėtingiems atvejams. Pacientai turi būti hospitalizuojami sudarant priėjimą prie intensyvios terapijos skyriaus. Specifinis įrodymais pagrįstas priešvirusinis gydymas acikloviru taikomas esant herpiniam encefalitui (A lygio rekomendacija), taip pat gali būti veiksmingas gydant *Varicella zoster* virusinį encefalitą. Gancikloviro ir foskarneto galima skirti gydant citomegalo viruso sukeltą encefalitą, pleconarilo – enterovirusiniam encefalitui gydyti (IV įrodymų klasė). Kortikosteroidai, kaip papildomas ūminio virusinio encefalito gydymas, nėra efektyvūs, jų taikymas yra prieštarin gas, bet šiuo metu vykdomas didelis klinikinis tyrimas. Chirurginė dekompresija taikoma gresiančio smegenų kamieno strigimo atveju ar esant padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui, kai medikamentinis gydymas neveiksmingas.

**Raktažodžiai:** centrinė nervų sistema, encefalitas, infekcija, meningitas, virusinis.

Neurologijos seminarai 2010; 14(44): 132–141

---

### **IŽANGA**

Centrinės nervų sistemos (CNS) pakenkimas yra neįprasta žmogaus virusinės infekcijos išraiška. Smegenų pažeidimo laipsnis ir ligos išėitis priklauso nuo specifinio sukėlėjo, šeimininko imuninės sistemos būklės ir aplinkos veik-

*Iš anglų kalbos vertė Ieva Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

nių. Nors specifinį gydymą galima taikyti tik esant keliems virusams, teisinga diagnozė ir palaikomasis bei simptominis gydymas (kai negalima specifinė terapija) yra būtini siekiant geriausios prognozės (žr. apžvalgą [1–7]). Šiame dokumente pateikiama optimali klinikinė CNS virusų sukeltos infekcijos priežiūra.

Šiose nuorodose gydymo bei diagnostikos metodų įrodymų lygiai, jų klasifikacija pateikta pagal [8], detalai nurodyta 1a ir b bei 2a ir b lentelėse.

1 lentelė. (a) Gydymo įrodymų klasifikacijos schema, (b) Gydymo rekomendacijų vertinimo įrodymų klasifikacijos schema

<b>(a)</b>
I klasė. Pakankamai tikslus prospektyvinis, randomizuotas, kontroliuojamas klinikinis tyrimas su maskuotu išeičių nustatymu tiriamojoje populiacijoje, ARBA pakankamai tiksli sisteminė apžvalga, apimanti prospektinius randomizuotus kontroliuojamus klinikinis tyrimus su maskuotu išeičių nustatymu tiriamojoje populiacijoje. Reikalaujama šių kriterijų: a) randomizavimo maskavimas; b) pirminė išėitis yra tiksliai apibrėžta; c) tiksliai apibrėžti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai; d) tikslus iškritusių ir persikryžiuojančių kintamųjų skaičiavimas su pakankamai mažais skaičiais, turinčiais minimalią įtaką paklaidai; e) pateikiamos tiesiogiai susijusios bazinės charakteristikos, pakankamai tolygios gydymo grupėse, arba yra tinkamas skirtumų sulyginimo statistinis apdorojimas.
II klasė. Prospektyvinis atitinkamos grupės kohortinis tyrimas tiriamojoje populiacijoje su maskuojamu išeičių nustatymu, kuri neprieštarauja a-e nurodytiems kriterijams, arba randomizuotas kontroliuojamas tyrimas tiriamojoje populiacijoje, kuri neatitinka vieno iš nurodytų a-e kriterijų.
III klasė. Visi kiti kontroliuojami tyrimai (įskaitant ir tiksliai apibrėžtus kontrolinius asmenis arba pacientus, kaip jų pačių kontrolė) tiriamojoje populiacijoje, kur išeičių nustatymas yra nepriklausomas nuo pacientų gydymo.
IV klasė. Nekontroliuojamų tyrimų, atvejų serijų, atvejų analizių duomenys arba ekspertų nuomonė.
<b>(b)</b>
A lygio vertinimas (pripažintas kaip efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vieno įtinkamo I klasės tyrimo arba bent dviejų atitinkamų įtinkamų II klasės tyrimų.
B lygio vertinimas (tikėtinaai efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vieno įtinkamo II klasės tyrimo ar labai aiškaus III klasės įrodymo.
C lygio vertinimas (galimai efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja mažiausiai dviejų įtinkamų III klasės tyrimų.

2 lentelė. (a) Diagnostinių tyrimo būdų įrodymų klasifikacijos schema, (b) Diagnostinių tyrimo būdų rekomendacijų vertinimo įrodymų klasifikacijos schema

<b>(a)</b>
I klasė. Prospektyvinis didelės imties asmenų su įtariama būkle tyrimas, kuriame taikomas „auksinis standartas“ atvejui apibrėžti, kai tyrimas taikomas akluoju būdu, esant galimam diagnostikos tikslumo atitinkamų tyrimų įvertinimui.
II klasė. Prospektyvinis mažos imties asmenų su įtariama būkle tyrimas, arba tinkamo dizaino retrospektyvinis didelės imties asmenų su nustatyta būkle („auksiniu standartu“) tyrimas, lyginama su plačios imties kontroline grupe, kai tyrimas taikomas akluoju būdu, esant galimam diagnostikos tikslumo atitinkamų tyrimų įvertinimui.
III klasė. Įrodymas grindžiamas retrospektyviu tyrimu, kuriame tiek tiriamieji su nustatyta būkle, tiek kontrolinės grupės asmenys yra mažos imties ir kai tyrimas taikomas akluoju būdu.
IV klasė. Bet kokio dizaino tyrimas, kai tyrimas taikomas ne akluoju būdu, ARBA įrodymas grindžiamas eksperto nuomone ar aprašomuoju atvejų būdu (be kontrolinių grupių).
<b>(b)</b>
A lygio vertinimas (nustatytas kaip naudingas ir prognozuojantis ar nenaudingas ir neprognozuojantis) reikalauja nors vieno įtinkančio I klasės tyrimo arba mažiausiai dviejų atitinkamų įtinkančių II klasės tyrimų.
B lygio vertinimas (nustatytas kaip tikėtinaai naudingas prognozuojantis ar nenaudingas neprognozuojantis) reikalauja nors vieno įtinkamo II klasės tyrimo ar labai aiškaus III klasės įrodymo.
C lygio vertinimas (nustatytas kaip galimai naudingas prognozuojantis ar nenaudingas neprognozuojantis) reikalauja mažiausiai dviejų įtinkamų III klasės tyrimų.

## METODIKA

Apžvelgta atitinkama literatūra MEDLINE (Nacionalinės medicinos bibliotekos), surinkta nuo 1966 m. iki 2009 m. rugsėjo mėnesio. Tai leidiniai apie žmonių tyrimus, publikuoti tik anglų kalba. Paieškos terminai: „virsinis encefalitas“, „encefalitas“, „virsinis meningitas“, „meningoencefalitas“ ir „encefalomielitas“. Toliau paieška buvo susiaurinta, vartojant terminus: „diagnozė“, „MRT“, „pozitrono emisijos tomografija (PET)“, „vieno

fotono emisijos tomografija (SPECT)“, „elektroencefalografija (EEG)“, „smegenų skystis“, „patologija“, „gydymas“ ir „priešvirusinis gydymas“. Buvo įtraukti ir apžvalginiai straipsniai bei knygų skyriai, kuriuose išsamiai apžvelgiama nagrinėjama tema. Galutinį šaltinių pasirinkimą lėmė tai, ar jie mūsų požiūriu yra tinkami tiriami temai. Rekomendacijos pagrįstos visų darbo grupės dalyvių sutarimu, remiantis mūsų žiniomis ir klinicine patirtimi. Kai trūko įrodymų, tačiau bendra nuomonė buvo aiški, teiginiai buvo vertinti kaip geros praktikos nuoroda (GPN).

## APIBRĖŽIMAI IR APIMTIS

Encefalitas – tai uždegiminis procesas galvos smegenų parenchimoje, susijęs su klinikiniu smegenų funkcijos sutrikimu. Jis gali būti dėl neinfekcinės priežasties, pvz., ūminis diseminuotas encefalomyelitas, ar dėl infekcinio proceso, kuris yra išplitęs ir dažniausiai virusinis. *Herpes simplex 1* tipo virusas (HSV-1), *Varicella zoster* virusas (VZV), Epstein-Barr virusas (EBV), parotitas (kiaulytė), tymai ir enterovirusai dažniausiai sukelia virusinį encefalitą asmenims, kurių imunitetas normalus [1]. Tačiau tai priklauso nuo žemyno ir aplinkos veiksnių. Vakarų Nilo virusas (VNV) tampa svarbia virusinio encefalito priežastimi JAV [7]. Kiti, nevirusiniai, infekcinio encefalito sukėlėjai gali būti ligos, tokios kaip tuberkuliozė, riketsijų sukeltos ligos ir tripanosomozė, kurios aptiriamos diferencinės diagnostikos skyriuje.

Encefalitą reikia atskirti nuo encefalopatijos, kuri apibrėžiama kaip smegenų funkcijos sutrikimas, nepriklausantis nuo tiesioginio struktūrinio ar uždegiminio veiksnio. Ją lemia metaboliniai veiksniai, gali sukelti intoksikacija, vaistai, organų funkcijos sutrikimai (pvz., kepenų, kasos) ar sisteminė infekcija, nepažeidžianti galvos smegenų.

Nervų sistemos struktūra lemia tai, kad encefalito metu uždegimas apima ir smegenų dangalus, todėl simptomai, būdingi meningitui, beveik visada lydi encefalitą. Taigi vadovėliuose ir apžvalginuose straipsniuose terminas „virusinis meningoencefalitas“ dažnai vartojamas įvardijant virusinį infekcinį procesą tiek galvos ir nugaros smegenyse, tiek smegenų dangaluose.

## KLINIKINĖ IŠRAIŠKA IR SUSIJUSI APLINKOS BEI INDIVIDUALI INFORMACIJA

Virusinis encefalitas įtariamas esant karščiavimui, kurį lydi galvos skausmas, sutrikusi sąmonė ir sutrikusios smegenų funkcijos požymiai. Pastarieji sutrikimai skirstomi į 4 grupes: kognityviniai sutrikimai (ūminis atminties, kalbos ir orientacijos sutrikimas), elgesio pakitimai (dezorientacija, haliucinacijos, psichozė, asmenybės pakitimai, sujaudinimas), židininiai neurologiniai simptomai (anomija, disfazija, hemiparezė ir kt.) ir traukuliai. Įtarus encefalitą, kruopščiai renkama anamnezė ir atliekamas nuoseklus bendras bei neurologinis tyrimas.

### Anamnezė

Anamnezė yra būtina, siekiant visapusiškai įvertinti paciento, kuriam įtariamas virusinis encefalitas, būklę. Svarbu gauti reikiamos informacijos iš pacientą lydinčio asmens (giminaičio, draugo ir kt.), jei pacientas yra sumišęs, susijaudinęs ar dezorientuotas. Geografinė lokalizacija ir pastarojo laikotarpio kelionių maršrutai svarbūs siekiant nustatyti galimus sukėlėjus, kurie yra endeminiai ar dominuojantys tam tikrame geografiniame regione (pvz., ūminis kvėpavimo sindromas, Nipah virusas ar paukščių

H5N1 A gripo infekcija). Kai kuriems sukėlėjams, pvz., polio virusui ir VNV, būdingas sezoniškumas. Darbo vieta irgi yra svarbus anamnezės rodiklis (miško darbuotojui – Laimo liga). Kadangi gyvūnai yra kai kurių virusų rezervuaras, kontaktas su, tarkime, naminiiais gyvūnais gali palengvinti diagnostiką (pvz., Vakarų Nilo karštinės protrūkis 1999 m. Niujorko mieste). Vabzdžio ar gyvūno įkandimas gali sukelti arboviruso ar pasiutligės infekcijas. Svarbus buvęs kontaktas su infekuotais individualiais, paciento sveikatos būklė. Virusiniai ir nevirusiniai sukėlėjai encefalitą sukelia tik (ar daug dažniau) asmenims su silpnesniu imunitetu.

Ligos eiga, iki atsirandant neurologiniai simptomatikai, gali leisti nustatyti galimą etiologiją. Pavyzdžiui, enterovirusinei infekcijai būdinga dvifazė eiga. Susijusi somatinė patologija (polinkis į kraujavimą – hemoraginės karštligės požymis) taip pat nurodo specifinį patogeną.

### Bendra apžiūra

Virusinė nervų sistemos infekcija beveik visada yra generalizuotos sisteminės infekcijos dalis. Taigi anksčiau ar kartu su CNS pakenkimu kiti organai taip pat gali būti pažeisti. Ši informacija gaunama iš anamnezės arba bendros apžiūros metu. Neretai virusinę infekciją lydi odos bėrimai, su tymais gali sietis parotitas, su enterovirusu – virškinimo trakto simptomai, gripo virusinė infekcija ir HSV-1 encefalitas gali būti lydimi viršutinių kvėpavimo takų patologijos.

### Neurologinis tyrimas

Simptomai yra būdingi meningitui ir smegenų parenchimos funkcijos sutrikimams. Dangalų dirginimo požymiai ir mieguistumas rodo meningitą, o elgesio, kognityviniai, židininiai neurologiniai simptomai ir traukuliai – smegenų funkcijos sutrikimą. Papildomi požymiai – autonominės nervų sistemos ir pogumburio funkcijos sutrikimo simptomai, necukrinis diabetas ir sutrikusi antidiuretino hormono sekrecija. Klinikiniai simptomai nėra patikimas diagnostinis rodiklis, padedantis nustatyti ligą sukėlusį virusą. Klinikinių požymių išraiška ir jų sunkumo laipsnis priklauso nuo šeimininko, jo imuninės sistemos būklės, amžiaus ir negali tiesiogiai nurodyti sukėlėjo. Paprastai labai jauniems ir senyvo amžiaus pacientams pasireiškia labiausiai išplitę ir sunkiausi encefalito požymiai.

## DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

### Bendrybės

Periferinio kraujo tyrimas ir ląstelių vertinimas padeda atskirti virusinę infekciją nuo nevirusinės. Limfocitozė periferiniame kraujyje būdinga virusiniam encefalitui. Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) yra nespecifinis tyrimas, kuris išlieka nepakitęs virusinių infekcijų atveju, nors padidėjęs ENG gali rodyti tuberkuliozės infekciją ar piktybinį

procesą [9]. Kiti tyrimai, tokie kaip apžvalginė krūtinės ląstos rentgenograma, kraujo pasėliai, priklauso bendrai karščiavimą sukeliančių ligų tyrimų grupei.

Papildomi tyrimai, skirti virusiniams nervų sistemos susirgimams tirti, apima tyrimus, vertinančius CNS pažeidimo pobūdį ir prigimtį (elektroencefalografija (EEG) ir neurovizualiniai tyrimai), mikrobiologiniai tyrimai.

## EEG

Elektroencefalografija laikoma nespecifiniu tyrimu, tačiau ji išlieka labai svarbi tam tikrose situacijose. Leukoencefalitui būdingas lėtas difuzinis EEG aktyvumas, o polioencefalitui – lėtas, labiau ritmiškas EEG aktyvumas [10, 11]. Tačiau tai mažai gelbsti diferencijuojant ligą. EEG radiniai, esant poinfekciniam encefalitui, skiriasi nuo infekcinių encefalitų tik patologijos pasireiškimo laiko skirtumu. Pagrindinis EEG privalumas – vertinti CNS pažeidimo laipsnį ankstyviausiose ligos stadijose. Šis tyrimas rodo smegenų pažeidimą, dažniausiai iki tol, kol nustatoma parenchimos pokyčių vizualiniuose tyrimuose [12]. Tik labai retais atvejais specifiniai EEG radiniai gali nulemti diagnozę. Ūminės fazės metu EEG pakitimų sunkumas koreliuoja su ligos prognoze [13]: greitas EEG gerėjimas yra geros prognozės požymis, jei tokio gerėjimo nestebima – priešingai ([11], IV klasė). EEG pakitimai dažniausiai regresuoja lėčiau nei klinikiniai simptomai [10].

EEG beveik visada yra pakitusi sergant *herpes simplex* sukeltu encefalitu (HSE). Greta bazinio aktyvumo sulėtėjimo taip pat būna periodinės lateralizuotos epileptiforminės išskrovos (PLED) smilkininėse srityse. Jų gali būti nustatoma po 2–14 dienų po ligos pradžios [14], bet jie nėra specifiniai. Siekiant nustatyti šį EEG pakitimą, dažnai reikia registruoti EEG kelis kartus. Naujagimiams šios išskrovos gali būti greitesnės, 2 Hz dažnio ir kitose lokalizacijose [15].

Smegenų kamieno encefalito atveju EEG paprastai atitinka sutrikusią sąmonę, EEG duomenys gali būti nereikšmingi, palyginti su sunkia paciento būkle. Esant cerebelitui, EEG dažniausiai būna normali [16].

EEG pokyčiai, esant galvos smegenų ŽIV infekcijai, gali būti labai įvairūs [10]. Ūminio išsėtinio encefalomieliito (ADEM) atveju EEG radiniai yra nespecifiniai [17].

EEG poūmio sklerozuojančio panencefalito atveju (PSPE) būdingas tipiškas generalizuotas periodinis EEG ritmas su pasikartojančiais nuo 4 iki 15 s. intervalais, sutampančiais su paciento mioklonijomis [10].

## Neurovizualiniai tyrimai

### Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra jautresnis ir specifiskesnis tyrimas nei kompiuterinė tomografija (KT). MRT reikėtų rinktis vertinant virusinį encefalitą ([18–21], III C klasė). MRT privalumai: nejonizuojantis švitinimas, daugiaploštuminė vizualizacijos galimybė, geresnis minkštųjų audinių išryškinimas, aukštos kokybės anatomicinių struktūrų skiriamoji geba. Nepaisant to, kasdienėje

praktikoje pacientams, kuriems įtariamas encefalitas, dažnai KT atliekama dar iki neurologo konsultacijos.

Įprastinė MRT susideda iš rutininio T1, T2 spin-echo režimų ir FLAIR (*fluid-attenuation inversion recovery*), kuris yra ypač jautrus nustatant subtilius pakitimus ankstyvoje ūminės ligos stadijoje. Gradient-echo režimas, pasižymintis maksimaliu magnetiniu jautrumu, taip pat naudingas mažoms kraujosruvoms nustatyti.

Kiti vaizdiniai tyrimo metodai gali padidinti nedidelių, bet kliniškai reikšmingų židinių nustatymo jautrumą, tačiau dažniau naudojami moksliniams tikslams: difuzijos režimas MRT (DWI), padedantis atskirti naują pažeidimą nuo seno; žemo magnetizacijos perkėlimo MRT, atspindintis mielinio pakenkimą, ląstelių destruktiją ar vandens kiekio pakitimų; magnetinio rezonanso spektroskopija (MRS) identifikuoja ir vertina įvairių smegenų metabolitų kiekį; ir funkcinė MRT. KT rekomenduojama tik kaip atrankinis tyrimas, arba kai MRT nėra prieinama ([18–20], IV klasė).

Vieno fotono emisijos tomografija (SPECT) yra lengviau prieinamas tyrimas nei pozitronų emisijos tomografija (PET) ir gali suteikti informacijos apie smegenų biocheminius ypatumus, neurotransmitterius ir smegenų funkciją [22].

### Specifinių sutrikimų tyrimai

*Herpes simplex encefalitas*. Anksti atlikta KT yra normali arba su nedidele patologija. Mažo tankio, nedidelis masės efektas smilkininėse skiltyse ir saloje (*insula*), kraujosruva ir kontrastinės medžiagos (KM) kaupimas yra vėlyvieji požymiai. Kartojami tyrimai po 1–2 savaičių nuo ligos pradžios rodo progresuojančią patologiją, išplitusią į priešingą smilkininę skiltį, salelę ir juostinį vingį. Ankstyviems požymiams nustatyti kur kas jautresnė yra MRT ([19, 20, 23], III C klasė). Juostinis vingis ir priešingos smilkininės skilties pažeidimai būdingi herpiniam encefalitui. Būdingi ankstyvi radiniai yra edema T1 režimu (T1WI), didelio intensyvumo signalai smilkininės skilties ar juostinio vingio projekcijose T2WI, FLAIR ir DWI režimais bei vėlesnė kraujosruva. Papildomi radiniai yra hipointensiniai T1, hiperintensiniai T2WI, FLAIR, aukšto signalo DWI režimais židiniai [24, 25]. Per tam tikrą laiką atsistatęs normalus spektras MRS tyrime gali būti gydymo efektyvumo žymuo [26, 27].

Naujagimių HSV-2 infekcijai būdingi labiau išplitę pakitimai nei HSV-1 encefalito atveju, apimantys periventriculinę baltąją medžiagą ir aplenkiantys vidurinę smilkininės skilties sritį ir apatines kaktinių skilčių sritis [28].

ŽIV-1. KT patologijos nėra arba nustatoma lengva atrofija su hipodensine baltąja medžiaga. MRT stebima atrofija ir nespecifiniai baltosios medžiagos pakitimai. MRS nustato ankstyvą NAA kiekio sumažėjimą ir cholininių fosfolipidų (Cho) padidėjimą, dar prieš nustatant pakitimus MRT bei prieš atsirandant klinikiniams simptomams [29]. Neurovizualiniai tyrimai yra svarbūs diagnozuojant oportunistines infekcijas: toksoplazmozę (apskritos, KM kaupiančios masės pamato branduoliuose), kriptokokozę (želatininės „pseudocistos“), meningoencefalitą, vaskulitą,

infarktą, citomegalo viruso (CMV) sukeltą encefalitą (hiperintensiniai difuziniai židiniai baltojoje medžiagoje), ventrikulitą (ependimos KM kaupimas), progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL, baltosios medžiagos hiperintensiniai plotai, kurie dažniausiai KM nekaupia), limfomą (pavieniai ar daugybiniai tolygiai ar žiedo pavidalu kaupiantys KM židiniai pamato pilkojoje ar baltojoje medžiagoje, retai – požievio srityse) [30, 31]. MRS gali padėti atskirti šias skirtingas sritis pažeidžiančias patologijas pagal jų chemines savybes ir stebėti priešvirusinio gydymo efektyvumą [32].

VZV. CNS komplikacijos po VZV infekcijos (dažniausiai nulemtos latentinės infekcijos reaktyvacijos nugaros ar trišakio nervo mazguose) yra mielitas, encefalitas, stambių ir smulkių kraujagyslių arteriitas, ventrikulitas ir meningitas [33]. Stambių kraujagyslių arteriitas pasireiškia išeminiais ir hemoraginiais infarktais, kurie stebimi MRT/MR angiografijoje.

*Kitos virusinės infekcijos.* Poliomieliito ir koksaki virusinėms infekcijoms būdingi hiperintensiniai plotai T2 režimu vidurinėse smegenyse ir priekiniuose nugaros smegenų raguose [34], EBV infekcijai – pamato branduoliuose ir gumbure [35], japoniškojo encefalito infekcijai – abipus gumbure, smegenų kamiene ir smegenėlėse [36]. VNV MRT vaizdas gali būti susijęs su KM kaupimu smegenų dangaluose, periventrikulinėse srityse, arba ir ten, ir ten [37], taip pat ir pamato branduolių, gumburo ir smegenėlių pakenkimas.

ADEM. Pradinė KT gali rodyti mažo tankio, nesimetriškus židinius su lengvu masės efektu ir kontrastą kaupiančius daugybinius taškinis ar žiedo pavidalo židinius. Tačiau 40% KT būna normali. MRT yra jautresnis ir pagrindinis diagnostinis tyrimo metodas. T2WI ir FLAIR režimais nustatomi daugybini, dažniausiai abipusiai, bet nesimetriški ir dideli hiperintensiniai židiniai, apimantys baltosios medžiagos periferiją ir pilkąją medžiagą. Jie dažniausiai neapima kalozoseptalinės srities. Su kontrastu atliekamas tyrimas T1 režimu gali rodyti žiedo pavidalo KM kaupiančius židinius. Kontrastą gali kaupti galviniai nervai. MRS tyrimo metu NAA kiekio sumažėjimas yra trumpalaikis, o cholino kiekis – normalus [19, 21, 39].

PDL. MRT taip pat jautriausias tyrimas esant PDL [40]. T2 režimu stebimi daugybini, abipusiai, nekaupiantys KM, ovalo ar apvalios formos požieviniai baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai momeninėje-pakaušinėje srityje. Susiliejami baltosios medžiagos patologija su ertmių formavimusi yra vėlyvoji PDL išraiška. Mažiau būdingi vaizdiniai PDL pokyčiai yra vienpusiai baltosios medžiagos ir gumburo ar pamato branduolių židiniai.

*Rasmuseno encefalitas.* Rasmuseno encefalitas paprastai apima vieną smegenų pusrutulį, kuriame vystosi atrofija. Ligos priežastis ir patogenezė nėra žinomos. Anksčiausi pakitimai KT ir MRT: aukšto signalo pakitimai žievėje ir baltojoje medžiagoje T2 režimu, žievės atrofija, paprastai apimanti kaktinės ir salos skilčių regionus, su nedideliu ar ryškiu šoninio skilvelio išsiplėtimu ir vidutine uodeguotojo branduolio galvos atrofija. Pažeistame pusrutulyje stebimas sumažėjęs NAA kiekis (protono MRS), fluorodeoksigliukozės hipometabolizmas (PET), Tc-99m

heksametilpropilaminoksimo sumažėjusi perfuzija (SPECT). Tačiau PET ir SPECT radiniai yra nespecifiniai. MRT gali tapti vertingu ankstyvuju diagnostiniu metodu, parodančiu židininę ligos progresavimą [41, 42].

*Paraneoplastinis limbinis encefalitas.* Paraneoplastinio limbinio encefalito atveju MRT FLAIR ir DWI režimai vaizduoja abipusį vidurinių smilkininių skilčių sričių ir daugiažidininį visų smegenų pažeidimą [43].

## Virusologiniai encefalito tyrimai

### *Bendrybės*

Aukšinis encefalito diagnostikos standartas – viruso išskyrimas ląstelių kultūroje – šiuo metu pakeistas specifinių nukleino rūgščių išskyrimu iš smegenų skysčio (SS) ar smegenų audinio ([44, 47], Ia klasė). Intratekalinė antikūnų specifiniam virusui sintezė yra pakankamas etiologijos įrodymas ([48, 49], Ib klasė). Virusų išskyrimas iš užpakalinės ryklės sienelės nuogradų, išmatų, šlapimo ar kraujo, sisteminis serologinis atsakas, pvz., serokonversija ar specifinių IgM gamyba, yra mažiau reikšmingi nustatant etiologinį veiksnį ([1, 50], III klasė). SS yra patogus mėginys, rekomenduojamas nervų sistemos virusinėms infekcijoms nustatyti [51]. Smegenų biopsija yra invazinė procedūra ir netaikoma įprastinėje praktikoje. Tačiau pacientams, kurių būklė greitai blogėja, šis tyrimas yra vertingas, ypač ŽIV infekuotiems asmenims, taip pat ir 65% neinfekuotų ŽIV, įskaitant 14% su virusiniu encefalitu [52]. Autopsijos metu paimtas smegenų audinys naudojamas virusui išskirti, nukleino rūgštims ir antigenui nustatyti, imunohistocheminiams tyrimams ir hibridizacijai *in situ*.

### *Viruso kultūra*

Viruso pasėliai iš SS, smegenų audinio, užpakalinės ryklės sienelės, išmatų mėginių yra tiriami keturiose skirtingose ląstelių kultūrose: afrikietišku žaliųjų beždžionių ląstelėse, Vero ląstelėse, žmogaus amniono epitelio ląstelėse ir žmogaus embriono odos fibroblastuose. Kasdien vertinamas citopatinis efektas, o radiniai patvirtinami neutralizuojančių arba imunofluorescencinių antikūnų testais. Virusai išskiriami vaikų, sergančių enterovirusine infekcija SS, ir labai retai, <5%, kitais atvejais ([53, 54], III klasė).

### *Nukleino rūgščių tyrimas*

Polimerazių grandinių reakcijos (PGR) metodas yra patogiausias būdas nustatyti nukleino rūgštis. HSV-1, HSV-2, VZV, žmogaus herpes viruso 6 ir 7, CMV, EBV, enterovirusų ir kvėpavimo takų virusų analizė atliekama iš SS ar smegenų audinio. Iš viruso genomo išskiriami pradmenys ir PGR produktas identifikuojami hibridizacijos su specifiniu zonu ar želatininės elektroforezės būdais. Kvėpavimo takų virusų nukleino rūgštys, taip pat kaip *Chlamydia pneumoniae* ir *Mycoplasma pneumoniae*, gali būti nustatytos iš užpakalinės ryklės sienelės nuogradų, o enterovirusų – iš išmatų mėginių. Tačiau tai negali įrodyti encefalito etiologijos. Specifinių nukleino rūgščių nustatymas SS priklauso nuo mėginio paėmimo laiko. Didžiausia tyrimo vertė yra pirmąją savaitę nuo simptomų pradžios, kai viru-

sas laikinai atsiranda SS, kur kas mažesnė – antrąją savaitę ir tik labai retai, dar vėliau ([46, 49], I klasė). *Herpes simplex* encefalito atveju jautrumas yra 96%, specifiskumas – 99%, jei smegenų skystis tiriamas tarp 48 val. ir 10 dienų nuo simptomų pradžios [46, 47]. Klausimas, ar kartoti SS PGR sergant HSE po 14 dienų taikant priešvirusinį gydymą, kol kas dar neatsakyta.

Vietoj vienetinio PGR testo populiarėja daugybinis PGR testas [55–57], taip pat ir realaus laiko PGR [58]. Mikrovektorius leidžia ieškoti kelių mikrobu nukleino rūgščių vienu metu, tai kol kas yra brangus, tačiau potencialiai naudingas diagnostikos metodas.

### Serologiniai tyrimai

Serume ir SS yra tiriami antikūnai prieš HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, respiracinį sincicinių virusą (RSV), ŽIV, adeno, gripo A ir B, rota, koksaki B5, netipojamą entero ir parainfluenzos 1 virusus, *M. pneumoniae*, naudojantis imunofermentiniu tyrimu (EIA), bei antikūnai prieš *C. pneumoniae* – mikroimunofluorescenciniu tyrimu (MIF) ([1, 48, 59–63]; II klasė). Šie tyrimai yra pakankamai jautrūs nustatyti netgi labai mažus antikūnų kiekius smegenų skystyje. Antikūnų kiekis serume ir smegenų skystyje tokiu pačiu praskiedimo laipsniu 1 : 200 yra lyginami tarpusavyje. Jeigu antikūnų santykis yra 20, tai rodo intratekalinę antikūnų sintezę, su sąlyga, kad SS nėra jokių kitų antikūnų, t. y. kad hematoencefalinis barjeras (HEB) yra nepažeistas [50]. Jei SS randama keletas antikūnų klasių, tai rodo HEB pažeidimą, o specifinių IgM radimas smegenų skystyje rodo CNS ligą [64]. Tymų, kiaulytės ir raudonukės tyrimai tik retkarčiais reikalingi šalyse, kur vykdomos efektyvios vakcinacijos programos. Arbovirusų ir zoonozų tyrimai naudingi tam tikrose endeminėse srityse [50, 65]. Oligokloninės juostos smegenų skystyje dažniau rodo uždegiminę etiologiją [66].

### Antigeno nustatymas

HSV, VZV ir RSV, gripo A ir B, parainfluenzos 1 ir 3, adenovirusų antigenai gali būti išskirti iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų įprastiniais imunofluorescenciniais tyrimais ar EIA bei gali suteikti informacijos apie galimą encefalito etiologiją. Šie testai nėra informatyvūs diagnostikai iš smegenų skysčio.

### Išvados

Taigi pacientui, kuriam įtariamas encefalitas, būtina paimti smegenų skysčio bei serumo mėginius virusologiniams tyrimams. Reikėtų atlikti šiuos tyrimus: PGR tyrimas nukleino rūgštims (iš SS) nustatyti ir serologiniai antikūnų tyrimai (iš SS ir serumo). Sunkių nediagnozuotų ligų atvejais PGR turi būti kartojama po 3–7 dienų, serologiniai tyrimai – po 2–4 savaičių, siekiant įrodyti galimai įvykusią serokonversiją ar antikūnų kiekio padidėjimą. Vaikams per pirmąją savaitę rekomenduojama atlikti pasėlių tyrimus iš užpakalinės ryklės sienelės nuograndų ir išmatų, nustatyti *herpes* ir kvėpavimo takų virusų antigenus. Jei PGR tyrimas negalimas, vaikams su įtariama enterovirusine ar VZV infekcija rekomenduotina išskirti virusą iš SS.

### Histopatologija

Encefalitui būdinga įvairi smegenų audinio histopatologija, kuri priklauso nuo infekcinio faktoriaus ypatybių, šeimninko imuninės sistemos savybių, infekcijos stadijos. Etiologinis spektras labai priklauso nuo geografijos. Pirminis encefalitas gali antriniu būdu pažeisti smegenų dangalus, kurių uždegiminė infiltracija lemia nedidelę smegenų skysčio pleocitozę (įvairaus aktyvacijos laipsnio limfocitai, dažniausiai plazmocitai). Encefalito, kuris pasižymi nekrotizuojančiu pobūdžiu, SS gali būti randama granulocitų. Tai dažnai stebima ŽIV infekuotų asmenų HSE ir CMV (peri)ventrikulito ir mieloradikulito atvejais.

Encefalitui būdinga histopatologinių pakitimų triada: parenchimos pakenkimas, reaktyvi gliozė ir infiltracija uždegiminėmis ląstelėmis [67]. Klasikiniam pavyzdžiui tiktų daugiažidinis encefalitas, būdingas daugumai virusinių encefalitų, pasireiškiantis nervinių ląstelių pakenkimu, po kurio eina neuronų žūtis ir neuronofagija, židininė mazginė astro ir mikroglijos proliferacija ir židininė mazginė limfocitinė, vėliau makrofagų infiltracija. Taigi, klasikinis encefalitinis mazgelis yra sudarytas iš mikroglijos, astrocitų ir limfocitų mišinio, supančio pakenktus neuronus [67].

Šių uždegiminių pakitimų išsidėstymas ir jų progresavimas yra svarbūs, aiškinantis etiologiją: išskiriami keturi meningoencefalito tipai, atsižvelgiant į tai, ar pažeidimas yra tik dangaluose, apimantis pilkąją ar baltąją medžiagą, ar abi, židininis ar difuzinis [68]. „Aseptini“ meningitą dažniausiai sukelia enterovirusai, HSV-2, parotitas, ŽIV, LCM, arbovirusai, tymai, parainfluenza ir adenovirusai [68]. Encefalitų tipai yra ištisinis polioencefalitas (pvz., generalizuotas sifilinis paralyžius), įvairiamazgis polioencefalitas (pvz., poliomiELITAS, pasiutligė, ūminis flavi-, toga- ir enterovirusinis encefalitas, HSV kamieninis encefalitas), leukoencefalitas (pvz., PDL ar ŽIV leukoencefalopatija), panencefalitas (pvz., bakterinė septicemija su mikroabscesais, Whipple liga, SSPE, ŽIV encefalitas ir herpes virusų HSV, CMV, VZV infekcija). Papildomi diagnostiniai rodikliai, be uždegiminio pobūdžio ir būdingo audinių pažeidimo išsidėstymo, taip pat yra ląsteliniai ypatumai, tokie kaip ląstelių intarpai (intrabranduoliniai HSV, VZV encefalito atveju, PDL ir SSPE, citoplazminiai Negri kūneliai sergant pasiutlige) ar citomegalinis ląstelės pakitimas CMV ligos atveju, ypač kai atsižvelgiama į pakenktų ląstelių tipą: kiekviena nervų sistemos virusinė infekcija paprastai pasižymi skiriamaisiais požymiais, selektyviai pažeisdama silpnąją nervų sistemos vietą [67]. Tačiau imunosupresija ir veiksmingos terapijos efektai gali modifikuoti, maskuoti ar net ištrinti klasikinius specifinės virusinės infekcijos bruožus. Tai ypač akivaizdu taikant ypač veiksmingą antiretrovirusinę terapiją (HAART) ŽIV infekcijai: jos efektyvumas gali sąlygoti paradoksinį uždegiminio atsako susilpnėjimą, imuninės rekonstitucijos uždegimo sindromą (IRIS). IRIS pasireiškia smegenų uždegimu vyraujant CD8+ limfocitams [69], įskaitant žaibinį leukoencefalitą [70] ar ypač sunkią PDL formą. IRIS gali reaguoti į gydymą steroidais [71].

Priešingai tiesioginiam viruso poveikiui CNS audiniui, antrinis pažeidimas, sukeltas infarktų, gali būti dėl CNS

kraujagyslių virusinio pažeidimo, pvz., VZV [72] ar Nipah [73] viruso atveju.

### Specialiųjų tyrimų reikšmė: imunocitochemija, hibridizacija *in situ*, PGR

Būtent infekcinių ligų praktikoje imunocitochemija (ICC), hibridizacija *in situ* (ISH) ir PGR turi didžiausią įtaką neuropatologinei diagnostikai. Jei atliekami tiksliai, remiamasi adekvačia kontrole ir adekvačiu audinio parinkimu, šie tyrimai yra labai jautrūs ir specifiški etiologinei diagnostikai [67, 74]. Tačiau yra situacijų, kai jie negali lemti diagnozės:

- Infekcijos sukėlėjų produkcija gali būti išsekusi, arba jie gali tapti užmaskuoti, nulemdami neigiamą ICC arba ISH.
- Audinio konservavimas gali būti netinkamas šiems tyrimo metodams, arba nukleino rūgščių amplifikacija iš parafinu fiksuoto audinio PGR metu gali būti blokuojama dar nenustatytais faktoriais.
- Kadangi PGR ir ISH yra labai jautrūs tyrimo metodai, teigiami rezultatai gali tiesiog atspindėti lėtinės ar nebeaktyvios, o ne patogeninės ir produktyvios, infekcijos genominės informacijos buvimą.

Todėl būtinos sąlygos naudotis ICC, ISH ar PGR neuropatologinei infekcijų diagnostikai yra tuo pačiu metu naudojami žinomi teigiami ir neigiami kontroliniai audiniai, kurie yra apdoroti identišškai tiriamajam audiniui; reagentų su apibrėžtomis savybėmis prieinamumas (antikūnai, mėginiai, pradmenys); reagentų adekvatus patikrinimas su kontroliniais audiniais didžiausiam jautrumui ir specifiškumui (optimalaus signalo ir triukšmo santykis) bei patirtis dirbant su imunocitochemine antigenų paieškos technika [67].

Virusai gali pažeisti nervų sistemą ne tik dėl produktyvios virusinės infekcijos, bet ir netiesiogiai. Geriausias pavyzdys yra imuninis ADEM ar poinfekcinis periveninis encefalitas, kurį svarbu atskirti nuo aktyvaus virusinio encefalomieliito: daugybiniai maži demielinizacijos židiniai išsidėstę aplink smulkiąsias venas baltojoje medžiagoje, pasižymintys ląsteline (limfocitine, makrofagine, mikroglijos) infiltracija [67].

### KITOS INFEKČINĖS MENINGOENCEFALITO PRIEŽASTYS IR DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Klinikinė diferenciacija tarp virusinio ir nevirusinio infekcinio meningoencefalito yra sudėtinga ir dažnai neįmanoma. Galėtų padėti epidemiologiniai ir demografiniai ypatumai, tokie kaip visuomenėje paplitusios ar staiga atsirančios infekcijos, profesija, kelionės ar kontaktas su gyvūnais anamnezėje. Esant neepideminėms sąlygoms, dažniausia židininės encefalopatijos priežastis yra HSE; tačiau iš visų histologiškai tirtų herpes encefalitų nebuvo matoma skirtumo tarp teigiamų ir neigiamų HSV pacientų klinikinės ligos išraiškos [3].

### ADEM

Ūminis išsėtinis encefalomieliitas (ADEM) yra autoimuninė liga, kurios patogenetinė priežastis yra ląstelinis imunitetas, nukreiptas prieš mielino bazių baltymą [75], pasižyminti židininiais neurologiniais simptomais ir greitai progresuojančia eiga. Paprastai anamnezėje išaiškinama prieš kelias dienas ar savaites persirgta liga su febriliu karščiavimu ar imunizacija. Jis skiriasi nuo infekcinio encefalito jaunesniu paciento amžiumi, buvusią vakcinaciją ar infekciją, karščiavimo nebuvimu simptomų atsiradimo metu, židininiais neurologiniais simptomais (regos nervų, galvos ir nugaros smegenų, periferinių nervų šaknelių pažeidimu). Sąmonės sutrikimai varijuoja nuo stuporo ir sumišimo iki komos. Pacientai gali subfebriliai karščiuoti, kraujyje stebima pleocitozė. Smegenų skystyje randama limfocitinė pleocitozė su nedaug padidėjusiu baltymo kiekiu, ir tai primena virusinio encefalito vaizdą. Klinikinė Hashimoto encefalopatijos išraiška atitinka mažiau agresyvią pasikartojančio ADEM formą [76, 77].

### CNS vaskulitas

CNS vaskulitas gali būti sisteminės ligos dalis arba apsiriboti vien nervų sistema. Sisteminiai simptomai, aseptinis meningitas ir židininė neurologinė simptomatika gali imituoti virusinį encefalitą. Tai nustatoma tiek sisteminio vaskulito, tiek pirminio CNS angiito atvejais. Esant sistemiam vaskulitui, kuris pažeidžia CNS, galima suformuluoti diagnozę, remiantis sisteminių ir SS, serologinių, imunologinių tyrimų kombinacija ir angiografiniais CNS vaskulito duomenimis. Izoliuoto angiito diagnozė yra gerokai sudėtingesnė, ir kartais net reikia smegenų ir smegenų dangalų biopsijos, kai išlieka diagnostinės abejonės.

### Pseudomigrena su pleocitoze

Ūminis sumišimas, psichozė ir židininė neurologinė simptomatika (hemiplegija, hemianestezija ir afazija) kartu su migreninio tipo galvos skausmais būdingi šeiminei hemipleginei migrenai [78]. Panašūs simptomai būdingi migrena sergantiems pacientams, kuriems nustatoma sterilaus smegenų skysčio pleocitozė (pseudomigrena) [79]. Siūloma teigti, kad SS pleocitozė šiais atvejais yra susijusi su pasikartojančiu polinkiu virusiniam meningitui [80]. Pseudomigrena su pleocitoze ir migreninė koma, ko gero, yra grįžtamųjų ADEM formų išraiškos [77].

### GYDYMAS

#### Priešvirusinis gydymas

Acikloviras yra HSE pasirinkimo gydymas (IA klasė). Acikloviro monofosforilizacija yra pagrindinis procesas, jį katalizuoja viruso timidino kinazė, gaminama HSV, VZV infekuotuose ląstelėse arba CMV produkuojama fos-

fototransferazė. Šeimininko fermentai vėliau fosforiluoja monofosfatą į di- ir trifosfatą. Acikloviro trifosfatas slopina viruso DNR sintezę, konkuruodamas su 2'-deoksiguanozino trifosfatu kaip viruso DNR polimerazės substratas. Virus DNR sintezė yra slopinama, kai tik acikloviras (o ne 2'-deoksiguanozinas) patenka į besidalijančią DNR. Acikloviro inkorporavimas į viruso DNR yra negrįžtamas procesas, taip pat inaktyvuojantis viruso DNR polimerazę. Acikloviras yra veiksmingiausias skiriant anksti HSE eigoje, sumažina tiek mirštamumą, tiek sergamumą [3, 81, 82]. Įprastinės dozės, gydant HSE, yra 10 mg/kg skiriant į veną infuzijos būdu per vieną valandą tris kartus per dieną (30 mg/kg/dienai) 14 dienų. Naujagimių HSE gydyti skiriama 60 mg/kg/dienai. Gydymo trukmė yra 21 diena asmenims su sutrikusiu imunitetu.

Gydymą acikloviru rekomenduojama pradėti iš karto įtarus HSE. Mirštamumas nuo HSE negydant siekia 70%, mažiau nei 3% išgyvenusių sugrįš visos funkcijos. Ankstyvas gydymas acikloviru sumažina mirštamumą iki 20–30% [81, 83]. NINAID-CASG tyrime tarp acikloviru gydomų asmenų 26 iš 32 (81%) pacientų išgyveno, sunkūs neurologiniai reiškiniai liko beveik pusei išgyvenusių asmenų. Vyresniems pacientams su blogesne sąmonės būkle (6 ar mažiau balų pagal Glazgo komų skalę) išeitys buvo blogiausios. Jaunesni pacientai (30 m. ir mažiau) su gera neurologine funkcija gydymo pradžioje jautėsi reikšmingai geriau (100% išgyveno, daugiau kaip 60% nustatyta nedaug ar visai nėra neurologinių pasekmių). Maždaug 80% cirkuliuojančio nepakitusio acikloviro pašalinama su šlapimu, inkstų nepakankamumas gali paskatinti acikloviro toksinį poveikį, o nutukusiems asmenims didelės acikloviro dozės gali sukelti inkstų nepakankamumą. Retai acikloviras gali sukelti toksinę encefalopatiją, dėl to svarbu laiku nustatyti tikslią HSE diagnozę.

Asmenys, kurių imunitetas nesutrikęs, su ūmine encefalopatija ir MRT esančiu smilkininių ir pamatinių kaktinių skilčių pažeidimu turėtų būti gydomi acikloviru mažiausiai 14 dienų (IV klasė). Jei acikloviro pradedama skirti anksti ligos pradžioje, o smegenų MRT yra be pakitimų, gydymas turėtų būti tęsiamas, kai gaunami SS PGR tyrimo rezultatai, ir jei tyrimas neigiamas, gydymą reikėtų nutraukti, suformuluoti kitą diagnozę. Jei alternatyvi diagnozė nėra suformuluojama, SS PGR yra neigiamas, šiuo metu rekomenduojama tęsti gydyti acikloviru bent 10 dienų (IV klasė, [9]). Yra vienintelis HSE atvejis su normalia MRT aprašymas, kai encefalito diagnozė suformuluota remiantis SS mėginio PGR, paimtu hospitalizacijos dieną, pakartojus po 8 dienų gydymo acikloviru ir gavus neigiamą rezultatą [84]. HSE recidyvas aprašytas po savaitių – 3 mėnesių, kai gydymas buvo skirtas 10 dienų ar trumpiau [85], recidyvas po gydymo gali siekti 5%, bet nestebėta skiriant dideles dozes 21 dieną [86]. HSE atveju galimas atsparumas aciklovirui – aprašytas odos ir gleivinių *herpes simplex* atsparumas aciklovirui asmenims su AIDS bei izoliuotas HSV, kuris sukėlė encefalitą organų recipientui ir ŽIV užsikrėtusiam asmeniui, atsparumas aciklovirui. Foskarnetas, kuris slopina viruso DNR polimerazę prisijung-

damas prie pirofosfato prisijungimo vietos, rekomenduotinas esant aciklovirui atspariam HSE (60 mg/kg į veną infuzija per 1 val. kas 8 val. 3 savaites). Aciklovirui atsparūs atvejai nebuvo stebėti asmenims su sveiku imunitetu. Foskarnetas turėtų būti skiriamas tik asmenims su kliniškai įtariamu HSE, kurių būklė blogėja, gydant acikloviru, ir kuriems alternatyvios diagnozės yra paneigtos. Foskarnetas gali skatinti su doze susijusio grįžtamo inkstų nepakankamumo išsivystymą.

Acikloviras taip pat veiksmingas VZV encefalito atveju [81]. VZV gali sukelti tiek ūminį, tiek poūmį encefalitą. VZV buvo dažniausias alfa herpesvirusas, nustatytas SS mėginiuose CNS simptomų turintiems pacientams iš Vakarų Gotlando regiono Švedijoje [87]. Acikloviro dozės, gydant VZV sukeltą encefalitą, yra tokios pat kaip ir HSV atveju, gydymas turi būti tęsiamas 3 savaites (IV klasė).

CMV sukulto encefalito atsakas į priešvirusinį gydymą (ganciklovirą, foskarnetą ir cidofovirą) yra mažesnis nei patenkinamas. Pradiniam CMV encefalito gydymui rekomenduojama kombinuota terapija gancikloviru (5 mg/kg į veną du kartus per dieną) ir foskarnetu (60 mg/kg kas 8 val. arba 90 mg/kg kas 12 val. į veną) (IV klasė), tęsiant palai komą gydymą arba gancikloviru (5 mg/kg/dienai), arba foskarnetu (60–120 mg/kg/dienai) [88]. Rekomenduojama gydymo trukmė – 3 savaitės asmenims su sveiku imunitetu, 6 savaitės – imunosupresiniams pacientams (IV klasė). Kombinacijos tikslingumas pradiniam gydyme pagrįstas tuo, kad monoterapija gancikloviru ar foskarnetu nepagerino išgyvenamumo.

Šiuo metu HHV6 sukeltam encefalitui gydyti rekomenduojamas foskarnetas (60 mg/kg kas 8 val. A ir B variantams). Gancikloviras (5 mg/kg kas 12 val.) yra alternatyvus gydymas tik HHV6 encefalito B variantui [89].

Aprašyti keli sėkmingi arboviruso sukulto encefalito gydymo atvejai. Tyrimas, kuriame buvo vertintas didelių dozių deksametazonas Japoniškajam encefalitui, parodė, kad šis gydymas nėra naudingas [90].

Įrodyta, kad neurologinės komplikacijos, įskaitant encefalitą, yra susijusios su kvėpavimo takų infekcijomis – sezoniniu A ir B gripo virusu bei naujuoju A gripo (H1N1) virusu. Priešvirusinis gydymas oseltamiviru (keturi pacientai) ir rimantadinu (trys pacientai) buvo kliniškai veiksmingas pacientams, kuriems įtartas H1N1 infekcijos lemtas encefalitas [91].

PDL dažniausiai sukelia JC virusas. Tai laikoma oportunistine CNS infekcija. Yra atvejų pranešimų apie poūmį PDL, pasireiškusių po gydymo rituksimabu, natalizumabu ir efalizumabu. Taikyta daug priešvirusinių vaistų, įskaitant citoziną, arabinozidą, amantadiną, ribaviriną, interferoną alfa ir vidarabiną, tačiau nė vienas neturėjo reikšmingo poveikio.

Nė vienas priešvirusinis vaistas nėra veiksmingas esant epizootiniam ar enzootiniam encefalitui. Kadangi su B viruso (cerkopitecino herpesvirusas) sukeltas encefalitas yra susijęs su dideliu mirtingumu, šiuo metu siūloma [3] pacientus gydyti intraveniniu acikloviru ar gancikloviru.



## Kortikosteroidai

Didelės kortikosteroidų dozės (deksametazonas) taikymas, kaip papildomas ūminio virusinio encefalito gydymas, nėra laikomas vienareikšmiškai efektyviu ir jo skyrimas yra kontraversiškas. Labiausiai jis tinka VZV encefalitui. Pirminė VZV infekcija vaikams su sveiku imunitetu gali sukelti rimtą encefalitą, kuris atsiranda dėl smegenų vaskulito [72, 92]. Vaskulitas, atsiradęs po pirminės ar antrinės VZV infekcijos, turi polinkį pereiti į lėtinę eigą imunokompetentiškiems vaikams ir suaugusiems (granuliominis angiitas). HSE retai komplikuojasi sunkia vazogenine edema, šiuo atveju gali būti veiksmingos didelės steroidų dozės. Pulsinė terapija metilprednizolonu duoda gerą efektą nedidelei pacientų grupei, kurių ūminis virusinis encefalitas pasireiškia progresuojančiu sąmonės sutrikimu – reikšmingu prognostiniu faktoriu [93]. Kortikosteroidų reikšmė, gydant HSE, bus įvertinta dideliame daugiacentriame randomizuotame dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime [94].

Remiantis turimais duomenimis, kombinuota acikloviro ir steroidų terapija gali būti rekomenduojama asmenims su sveika imunine sistema, sergantiems sunkia VZV encefalito forma ir galimais kitais ūminio virusinio encefalito atvejais, kai ankstyvoje ligos fazėje KT ir MRT įrodoma progresuojanti smegenų edema (GPN). Tiek didelės deksametazono dozės, tiek pulsinė terapija metilprednizolonu tinka šioms situacijoms. Steroidų terapijos trukmė, norint sumažinti nepageidaujamus reiškinius, turi būti trumpa (nuo 3 iki 5 dienų).

Steroidų poveikis, esant IRIS, stebėtas tik pavieniais atvejais [71, 95], siekiant patvirtinti, reikalingi kontroliuojami tyrimai.

Nors nėra atlikta randomizuotų kontroliuojamų tyrimų, ADEM atveju paprastai rekomenduojamas gydymas didelėmis steroidų dozėmis (intraveniniais metilprednizolonas) ir (ar) plazmaferezėmis [76] (IV klasė ir GPN).

## Chirurginė intervencija

Chirurginė dekompresija ūminio virusinio encefalito atveju indikuotina esant gresiančiam smegenų kamieno strigimui ar padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui, kuris nekoreguojamas medikamentiniu gydymu (GPN). Ši intervencija pagerino HSE išėitis pavieniais atvejais [96].

## Bendrieji metodai

Visi, susirgę ūminiu encefalitu, turi būti hospitalizuojami. Kaip kritiškai sunkūs ligoniai, šie pacientai turi būti hospitalizuoti netoli intensyviosios terapijos skyriaus, kuriame yra mechaninės ventiliacijos aparatūra. Neatsižvelgiant į etiologiją, ūminio virusinio encefalito atveju palaikomas

gydymas yra vienas esminių gydymo momentų [2]. Traukuliai gydomi intraveniniais vaistais nuo epilepsijos, pvz., fenitoinu. Ypatingas dėmesys skiriamas kvėpavimo funkcijai palaikyti, širdies ritmo korekcijai, skysčių balansui, giliųjų venų trombozės ir aspiracinės pneumonijos prevencijai, padidėjusio intrakranijinio spaudimo medikamentiniam gydymui ir antrinės bakterinės infekcijos profilaktikai. Dažnos yra antrinės neurologinės komplikacijos: smegenų infarktas, smegenų venų trombozė, sutrikusios ADH sekrecijos sindromas, aspiracinė pneumonija, kraujavimas iš viršutinės virškinamojo trakto dalies, šlapimo pūslės infekcija ir diseminuota intravaskulinė koagulopatija.

Visuomenėje įgytu infekciniu encefalitu sergančių pacientų izoliacija nebūtina. Pacientams su sutrikusiu imunitetu pasiutligės encefalito ir užkrečiamos virusinės karštinės atvejais apsisprendimas dėl paciento izoliacijos yra svarstyti.

## Reabilitacija

Pacientai, išgyvenę virusinį encefalitą ir mielitą, sudaro heterogenišką grupę. Infekcijos sukėlėjo prigimtis, anatomicinių pažeidimų įvairovė ir gydymo pradžios laikas lemia prognozę. Longitudinaliniai atvejų tyrimai, apžvelgiantys kognityvines ir psichosocialines išėitis, persirgus *herpes simplex* virusiniu encefalitu, atlikti iki šiuolaikinės ankstyvos ligos diagnostikos ir efektyvaus gydymo eros. Nepaisant kelių atvejų aprašymų [97, 98], nėra atlikta pakankamai tyrimų apie reabilitacijos reikšmę, ją taikant persirgus encefalitu [99], kad būtų galima suformuluoti tikslesnes išvadas.

## Prevencija

Šiuo metu yra tik keletas vakcinų nuo virusų, galinčių sukelti encefalitą. Rekomenduojama visuotinė vakcinacija nuo tymų, kiaulytės, raudonukės ir polioviruso. Europos keliautojams į specifinius regionus (pvz., Pietryčių Aziją) patariama vakcinacija nuo pasiutligės ir Japoniškojo encefalito. Prevencija prieš egzotines paramiksovirusinio encefalito formas (Nipah ir Hendra virusai) yra sąlygota aplinkos veiksnių (sanitarinių sąlygų gerinimas, užkrato pernešėjų kontrolė ir vengimas).

## DIAGNOSTINIŲ TYRIMŲ REKOMENDACIJOS

Virusinis encefalitas yra vis dar plėtojama medicinos disciplina. Nuolat atsiranda naujų patogenų ir grįžta senieji, ieškoma specifinių gydymo metodų, nes iki šiol nerasta daugelio virusinių encefalitų specifinių gydymo priemonių. Tikimasi, kad ateinantys metai atneš diagnostikos tobulinimo ir gydymo galimybių. Šiuo metu remiamasi griežtu diagnostinių tyrimų protokolu, kuris apima:

Tyrimas	Radiniai	Rekomendacijos lygis	Įrodymų klasė
JP	Ląstelės: 5–500 leukocitų, vyrauja limfocitai; gali būti ksantochromija su eritrocitais. Gliukozės kiekis: normalus (retai sumažėjęs). Baltymo > 50 mg/dl.	A	II
Serologija	SS ir serumas	B	II
PGR	Didžioji pagalba diagnostikoje (SS). Gali būti klaidingai neigiama pirmomis 2 ligos dienomis.	A	I
EEG	Ankstyvas ir jautrus. Nespecifinis. Gali identifikuoti židinius pakitimus	C	III
Vaizdiniai tyrimai	MRT paprastai jautresnė nei KT, būdingi didelio tankio židiniai T2 ir FLAIR režimais.	B	II
Viruso kultūra	Tik retais atvejais naudinga		
Smegenų biopsija	Labai jautrus. Nerutininis tyrimas.	C	III ir GPN

## TERAPINĖS INTERVENCIJOS REKOMENDACIJOS

Pateikiamos specifinio ir simptominio gydymo galimybės virusinio encefalito atveju.

Intervencija	Įrodymų klasė	Rekomendacijos lygis
Acikloviras HSE	II	A
Acikloviras įtariant virusinį encefalitą	IV	(-)
Acikloviras VZV encefalitui	IV	(-)
Gancikloviras ir foscarnetas CMV encefalitui	IV	(-)
Acikloviras ar gancikloviras B virusiniam encefalitui	IV	(-)
Pleconarilas enterovirusiniam encefalitui	Nėra duomenų	(-)
Kortikosteroidai virusiniam encefalitui	IV	
Chirurginė dekompresija	IV	

Šios nuorodos turėtų būti reguliariai peržiūrimos atsižvelgiant į naujus mokslinius įrodymus ir medicininę patirtį, ir atnaujintos, kai tai yra reikalinga.

### Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2010 (EFNS Guidelines).