

А.П. Волоха

ВІРУСНІ ЕНЦЕФАЛІТИ У ДІТЕЙ (лекція)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Енцефаліт — запалення паренхіми головного мозку, найчастіше викликається вірусами і маніфестує порушенням функцій нервової системи. Енцефаліт виникає внаслідок прямої інвазії збудників в ЦНС або як імуніопосередковане ураження. Енцефаліт — невідкладна клінічна ситуація у педіатричній практиці. Діагностика енцефаліту ґрунтується на клінічних даних та результатах інструментальних методів обстеження. Останнім часом суттєво покращилась етіологічна діагностика енцефалітів, хоча у багатьох випадках етіологія залишається невідомою. Герпетичний енцефаліт — найчастіший серед спорадичних енцефалітів. Емпірична терапія передбачає якомога раніше призначення ацикловіру усім пацієнтам з підозрою на енцефаліт.

Ключові слова: енцефаліт, діти, вірусні інфекції, герпетичний енцефаліт.

Енцефаліт — запалення паренхіми головного мозку, яке проявляється клінічними ознаками порушення функцій центральної нервової системи (порушення свідомості, судоми, вогнищева неврологічна симптоматика). Найчастіша причина енцефалітів у дітей — вірусні інфекції. Енцефаліт у дітей маніфестує як гострий інфекційний енцефаліт при безпосередній інвазії збудника в клітини нервової системи або постінфекційний енцефаліт, зумовлений розвитком демієлінізації внаслідок імуніопосередкованого ураження ЦНС. У клінічній практиці діагноз енцефаліту встановлюється на підставі неврологічної симптоматики та даних інструментальних досліджень головного мозку. При супутньому залученні у запальний процес оболонки головного мозку діагноз розцінюється як менінгоенцефаліт [3,19].

Епідеміологія. Епідеміологія енцефалітів залежить від географічних факторів та кліматичних умов, наявності певних видів тварин — резервуарів інфекції, особливостей харчування та якості питної води. Енцефаліт є рідкісним захворюванням з частотою 3,5–7/100 000 на рік, найчастіше зустрічається у дітей, людей похилого віку та імуніокомпromетованих осіб. Найбільша кількість випадків енцефаліту реєструється у дітей першого року життя — 17/100 000 і знижується з віком [12].

Спорадичні випадки енцефаліту зустрічаються з однаковою частотою в будь-яку пору року. Підвищення рівня захворюваності на енцефаліт у літні та осінні місяці відображає його ентеровірусну або арбовірусну природу. Арбовірусні енцефаліти характеризуються спалахами та епідеміями, межі яких визначаються географічним поширенням комах — переносників інфекції.

Епідеміологія енцефалітів змінюється внаслідок дії різноманітних чинників. Виникають і поширюються нові збудники захворювання, в останню декаду відмічено поширення інфекції, спричиненої вірусом лихоманки Західного Нілу та вірусом японського енцефаліту, в Азії та Австралії виникли епідемії, викликані невідомими раніше збудниками — вірусами Ніпа (Nipah) та Гендра (Hendra) [17]. Зростає кількість енцефалітів у імуніокомпromетованих осіб. Водночас, з введенням вакцинації, суттєво зменшилась частота енцефалітів, спричинених збудниками керованих інфекцій.

Етіологія. Етіологія енцефаліту, зазвичай, ґрунтується на виділенні збудника з ліквору або інших локусів, на даних серологічної діагностики (найчастіше з використанням парних сироваток).

Частота та прояви енцефаліту залежать від інфекційного збудника та реактивності макроорганізму. Деякі форми енцефаліту виникають як в імуніокомпromетованих, так і в імуніокомпromетованих осіб, інші характерні тільки для імуніокомпromетованих пацієнтів. На сьогодні встановлена генетична природа схильності до окремих форм енцефаліту, наприклад у осіб з герпетичним енцефалітом виявлені аутосомно-рецесивні форми вродженого дефіциту рецептора TLR3 та внутрішньоклітинних сигнальних молекул UNG-93B та TRAF3. Ці дефекти супроводжуються порушенням продукції інтерферону $\alpha/\beta/\gamma$ і зниженням противірусної імунної відповіді [16].

Енцефаліти у імуніокомпromетованих осіб

Частота енцефалітів суттєво зменшилась після введення імунізації проти кору, краснухи, паротиту. Вітряна віспа залишається у багатьох країнах однією з частих при-

Таблиця 1

Етіологія вірусних енцефалітів у дітей

1. Спорадичні енцефаліти:
 - віруси герпетичної групи (віруси простого герпесу 1 і 2 типу, вірус вітряної віспи, цитомегаловірус, віруси герпесу 6 та 7 типу, Епштейн–Барр вірус);
 - ентеровіруси (включаючи поліовірус);
 - параміксовіруси (вірус кору, епідемічного паротиту);
 - інші віруси (аденовірус, вірус грипу, краснухи, парвовірус В19, вірус лімфоцитарного хориоменінгіту);
 - вірус сказу;
 - ВІЛ.
2. Географічно обмежені (ендемичні) енцефаліти — арбовіруси:
 - кліщовий енцефаліт;
 - лихоманка Західного Нілу;
 - японський енцефаліт;
 - геморагічна лихоманка Крим-Конго.
3. Хронічні інфекції ЦНС:
 - підгострий склерозуючий паненцефаліт;
 - прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія;
 - захворювання, викликані пріонами.

чин як гострого інфекційного енцефаліту, так і постінфекційного енцефаліту з найчастішим перебігом у вигляді церебеліту.

Ентеровіруси спричиняють різні форми ураження ЦНС — від легких форм серозного менінгіту до важкого енцефаліту з летальним виходом або тяжкими ускладненнями. Захворювання нервової системи найчастіше викликають окремі серотипи вірусів Коксаки та ЕСНО-вірусів. Поліовіруси втратили своє значення після введення в практику масової імунізації проти поліомієліту [3].

Вірус простого герпесу (HSV) є провідною причиною спорадичних енцефалітів у будь-якому віці (середня частота — 2 випадки на 1 млн населення на рік). У новонароджених герпетичний енцефаліт виникає у 2–3 випадках на 10 000 живонароджених дітей. Вірус вітряної віспи та оперізуючого лишая (VZV) може викликати гострий енцефаліт під час захворювання вітряною вісною або невдовзі після перенесеної інфекції [12].

За даними останніх досліджень, серед усіх вірусних енцефалітів у дітей на першому місці за частотою знаходиться герпетичний енцефаліт (20–40%), друге місце посідає вірус вітряної віспи (10–20%) [3,19]. Дослідження етіології енцефаліту, проведені нещодавно у Великобританії, вказують на переважну частоту цих збудників (HSV — 19%, VZV — 5%) серед інших причин енцефаліту [12]. Провідна роль герпетичних вірусів в етіології енцефаліту підтверджена також дослідженнями у Франції (HSV — 42%, VZV — 5%), у Фінляндії провідною причиною енцефаліту у дітей є вірус VZV [11,19]. Досить поширеним ендемічним збудником енцефаліту в європейських країнах є вірус кліщового енцефаліту, в США — вірус лихоманки Західного Нілу, в країнах Азії — вірус японського енцефаліту [2].

Постінфекційні енцефаліти найчастіше виникають у дітей 5–6-річного віку як ускладнення інфекції (*M. pneumoniae*, вітряна віспа, кір, грип, аденовірусна інфекція) [3, 4].

Енцефаліти у імуноскомпрометованих осіб

Імуноскомпрометовані особи частіше хворіють на енцефаліти, викликані вірусами герпетичної групи. Найбільш вразливі пацієнти з вторинними імунodefіцитами, які характеризуються пригніченням клітинно-опосередкованого імунітету (ВІЛ-інфекція, злоякісні новоутворення, імуносупресивна терапія). У ВІЛ-інфікованих пацієнтів на тлі тяжкої імуносупресії збільшується ризик енцефалітів, викликаних опортуністичними збудниками: цитомегаловірусом, вірусом вітряної віспи, токсоплазмами. На тлі тяжкої імуносупресії маніфестує прогресуюча мультифокальна енцефалопатія, викликана JC поліомавірусом. ВІЛ безпосередньо спричиняє розвиток прогресуючої дегенеративної енцефалопатії у дітей на пізній стадії захворювання. У дітей старшого віку та дорослих це проявляється ВІЛ-деменцією з втратою нейронів та атрофією головного мозку. У 5–10% дітей, інфікованих ВІЛ перинатально, на першому році життя виникає енцефалопатія з руховими розладами, затримкою психомоторного розвитку, мікроцефалією [12,19].

Вроджені інфекції (цитомегаловірусна та герпетична інфекція, токсоплазмоз, краснуха, сифіліс) можуть супроводжуватись інвазією ЦНС з пошкодженням структури мозку і неврологічною симптоматикою при народженні. Енцефаліт у новонароджених нерідко є частиною системного поліорганного захворювання, яке складно відрізнити від метаболічних порушень [3].

Патогенез. Інфекційні енцефаліти — результат безпосередньої інвазії мікроорганізмами клітин головного та спинного мозку. Збудник найчастіше проникає в ЦНС гематогенним шляхом і спричиняє розвиток дифузного

енцефаліту (вірус простого герпесу, кору, грипу) [2]. Вірус простого герпесу може проникати також через п. olfactorius або ретроградно з тригемінальних гангліїв і викликати ураження лобних та скроневих долей головного мозку. У 70% всіх випадків герпетичного енцефаліту виявляються специфічні антитіла, що свідчить про реактивацію вірусу простого герпесу як найбільш характерний механізм ураження ЦНС. У дітей герпетичний енцефаліт виникає переважно при первинній інфекції [1,3].

Вірус-індукований цитоліз призводить до вогнищевої або генералізованої загибелі нейронів. Характерне також периваскулярне запалення, запалення паренхіми сірої речовини мозку, базальних гангліїв, стовбура мозку з нейронафагією і формуванням гліальних вузлів. Деякі віруси (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, аденовірус, вірус сказу) продукують характерні вclusions в інфікованих клітинах мозку. Запалення може прогресувати з розвитком тяжкого вогнищевого васкуліту з геморагіями та некрозами. Збудники можуть безпосередньо ушкоджувати ендотелій артерій, артеріол, капілярів (віруси, рикетсії, трепонеми). Васкуліт є основним патогенним процесом енцефаліту, викликаного вірусом вітряної віспи. Вірус епідемічного паротиту спричиняє як гострий інфекційний енцефаліт, так й імуні-опосередкований енцефаліт. Для пацієнтів з імунodefіцитом характерний хронічний перебіг нейроінфекцій з розвитком атрофії головного мозку, втрати нейронів, демієлінізації [19].

Постінфекційні енцефаліти (наприклад, гострий розсіяний енцефаломієліт) визначаються розвитком демієлінізації при збереженні нейронів. Демієлінізація викликана аутоімунною реакцією за рахунок дії специфічних Т-лімфоцитів на білок мієлінової оболонки. Причиною може бути порушення регуляції імунної відповіді, зумовлене дією окремих збудників, наприклад, вірусу кору. Вірус кору може спричинити гострий геморагічний лейкоенцефаліт [3].

Нещодавно описані декілька варіантів енцефалітів аутоімунного генезу, які викликані аутоантитілами до синаптичних протеїнів: антитілами до рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR) та антитілами до воріт кальцієвих каналів (VGKC). Анти-NMDAR енцефаліти можуть бути асоційовані із злоякісними новоутвореннями, зокрема з тератомою яєчників [9].

Клінічні прояви. Клінічні симптоми і тяжкість енцефаліту залежать від віку пацієнта та стану реактивності організму, інфекційного збудника, характеру та локалізації ураження ЦНС.

Початок енцефаліту, зазвичай, гострий, якому передують гостре захворювання з лихоманкою. В окремих випадках можливий підгострий розвиток енцефаліту з порушенням поведінки, втратою пам'яті, емоційними розладами, порушенням мови. У дітей старшого віку початковими симптомами є головний біль, нездужання, нудота, блювота, у малюків спостерігається сонливість і роздратованість. Для пацієнтів з енцефалітом характерне порушення свідомості — від сопорозного стану до коми, вогнищева неврологічна симптоматика, судоми. Найчастішими вогнищевими симптомами є афазія, атаксія, парези, паралічі, міоклонії, ураження черепно-мозкових нервів. Вогнищеві або генералізовані судоми виникають у багатьох хворих на енцефаліт. Залучення в процес ланки гіпоталамус-гіпофіз призводить до порушення регуляції температури, нецукрового діабету, синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону [2,3,8].

У частини дітей з енцефалітом спостерігається клінічна картина ураження стовбура головного мозку, або ромбоен-

цефаліт, у вигляді порушення черепно-мозкових нервів XII групи. Подібні клінічні прояви характерні для менінгоенцефаліту, викликаного ентеровірусами [19]. У рідкісних випадках можливі рухові розлади у вигляді хорей та інших міоклоній, спричинені арбовірусами — вірусом японського енцефаліту та лихоманки Західного Нілу. Рухові та психічні розлади, ураження лімбічної системи (порушення пам'яті, сну) належать до ознак нещодавно описаного варіанту енцефаліту у дітей, зумовленого дією антитіл до рецептора NMDA (N-methyl-D-aspartate — N-метил-D-аспартату, або воріт каналів калію) [9].

Нерідко на початку захворювання визначаються прояви менінгізму, що ускладнює диференціальну діагностику з гострим бактеріальним менінгітом, який також може розпочинатись з лихоманки, головного болю, порушення свідомості та судом. Пацієнтам з імунодефіцитом більш притаманний підгострий початок і перебіг енцефаліту.

Постінфекційний енцефаліт характеризується раптовим або поступовим початком через тиждень і більше після перенесеного ГРЗ або екзантеми, у клініці домінують судоми, лихоманка відсутня. Деякі збудники можуть бути причиною розвитку одночасно інфекційного і постінфекційного енцефаліту (кір, епідемічний паротит, вітряна віспа) [16].

Обстеження і діагностика. Важливим є збір даних анамнезу у родичів пацієнта, хворого на енцефаліт. Серед даних анамнезу важлива інформація щодо перенесених захворювань, контактів з іншими хворими, контактів з тваринами, укусів комах, нещодавніх подорожей, прийому медикаментів, даних за наявність імунодефіциту та вакцинальний статус пацієнта [12].

Об'єктивне обстеження передбачає виявлення ознак порушення внутрішньочерепного тиску, оцінку свідомості за шкалою Глазго, (<9 балів — госпіталізація у відділення інтенсивної терапії), вогнищевої неврологічної симптоматики, обстеження очного дна, виявлення висипки, слідів укусів, травм, жовтяниці, наявність специфічного запаху.

Лабораторне обстеження включає як рутинні загальноклінічні методи обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження сироватки крові, кислотно-основний стан, бактеріологічне дослідження крові), так і методи, спрямовані на встановлення етіології захворювання (серологічне дослідження, молекулярна діагностика).

При вірусних енцефалітах часто виявляють лімфоцитоз. Інші лабораторні ознаки включають гіпонатріємію (як ознаку дегідратації або неадекватної секреції антидіуретичного гормону), підвищення рівня трансаміназ (енцефаліти EBV- та CMV-етіології, мітохондріальні захворювання, отруєння токсичними речовинами), підвищення рівня амілази (епідемічний паротит), порушення коагуляції, гіпоглікемію. Метаболічний ацидоз у поєднанні з порушенням свідомості може бути ознакою метаболічних захворювань, для диференціальної діагностики з ними важливі дані про рівень у крові лактату, аміаку та амінокислот.

Бактеріологічне дослідження крові може виявити бактерії або гриби. Інформативним в ідентифікації збудників може бути дослідження назофарингеальних мазків методом ПЛР на виявлення респіраторних вірусів, ентеровірусів, *M. pneumoniae*. Дослідження стільця допомагає визначити ентеровіруси.

У діагностиці енцефалітів інформативне *серологічне дослідження* на специфічні антитіла класу IgM та зростання титру специфічних IgG в парних сироватках. Серологічне обстеження допомагає у встановленні етіології енцефа-

літів, викликаних герпес-вірусними інфекціями, респіраторними вірусами (грип, парагрип, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус), арбовірусами, ентеровірусами.

Визначення специфічних антитіл у лікворі до вірусу HSV інформативне тільки ретроспективно у пацієнтів з герпетичним енцефалітом, які хворіють понад тиждень і мають негативну ПЛР ліквору на HSV.

Люмбальна пункція та дослідження ліквору надзвичайно важливі в діагностиці інфекцій ЦНС. При вірусних енцефалітах переважно виявляється помірний лімфоцитарний цитоз в межах 10–200/мм³ та підвищення рівня білка 0,6–6 г/л, у частини пацієнтів показники ліквору зберігаються в межах норми. Енцефаліти ентеровірусної етіології, лихоманка Західного Нілу характеризуються переважанням нейтрофільного цитозу на початку захворювання. Понад 20% пацієнтів з енцефалітом різної етіології мають в лікворі суттєву кількість еритроцитів (>500/мкл) як прояв геморагічного енцефаліту. У 10% дітей з енцефалітом показники ліквору зберігаються в межах норми [3,19].

З метою диференціальної діагностики інфекцій ЦНС проводиться мікроскопія мазка ліквору, бактеріологічне дослідження та посів на *M. tuberculosis* і гриби.

Визначення етіології енцефаліту передбачає дослідження ліквору методом ПЛР для виявлення ДНК вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи, цитомегаловірусу, за можливості — інших збудників (аденовіруси, ентеровіруси), у імуноскомпрометованих осіб — ДНК токсоплазм, цитомегаловірусу, вірусу герпесу 6-го типу. Чутливість та специфічність методу ПЛР щодо визначення ДНК HSV у лікворі при герпетичному енцефаліті досить високі і становлять, відповідно, 94% і 98%. Однак негативний результат ПЛР на ДНК HSV можливий у перші 2–3 дні захворювання та після 10–14 дня хвороби. Чутливість та специфічність ПЛР ліквору стосовно інших вірусних збудників енцефаліту вивчена недостатньо. Є дані про високу інформативність цього методу в діагностиці ентеровірусних енцефалітів з чутливістю та специфічністю >95% [3,6].

При підозрі на вітряноковий енцефаліт проводиться дослідження ліквору методом ПЛР на ДНК VZV та специфічні антитіла класу IgM. Специфічність ПЛР ліквору на ДНК EBV у діагностиці енцефаліту невідома. Позитивний результат EBV ПЛР може асоціюватись з реактивацією латентного EBV в лімфоцитах, що проникають в ліквор, яка не має причинного значення в розвитку нейроінфекції. Більш важливе у верифікації діагнозу EBV-енцефаліту визначення специфічних анти-EBV VCA IgM у лікворі. У діагностиці гострої EBV-інфекції допомагає виявлення специфічного серологічного профілю (наявність IgM VCA EBV та антитіл до EA, відсутність антитіл до EBNA) [12,16].

Чутливість ПЛР ліквору в діагностиці енцефаліту, викликаного вірусом лихоманки Західного Нілу, становить близько 70%. Більш інформативним у діагностиці цього енцефаліту вважають визначення у лікворі інтрацельюлярної продукції специфічних антитіл IgM [18,19].

Метод вибору серед **інструментальних методів діагностики** енцефаліту — магнітно-резонансна томографія (МРТ), яка дозволяє виявити вогнищеві ураження ЦНС, а повторне обстеження вказує на динаміку запальних змін. Для герпетичного енцефаліту характерні некротичні вогнища в лобно-скроневих долях головного мозку, які визначаються у 80% хворих. У хворих на постінфекційний енцефаліт (гострий розсіяний енцефаломієліт) виявляють вогнища демієлінізації у білій речовині головного мозку. Інструментальні методи обстеження є ключо-

Диференціальна діагностика енцефаліту та енцефалопатії

Клінічний прояв	Енцефаліт	Енцефалопатія
Лихоманка	Не характерна	Характерна
Головний біль	Не характерний	Характерний
Порушення свідомості	Прогресуюче погіршення	Варіабельні зміни
Вогнищеві симптоми	Не характерні	Характерні
Судоми	Генералізовані	Генералізовані або вогнищеві
Дані обстеження		
Кров	Без змін	Можливий лейкоцитоз
Ліквор	Плеоцитоз не характерний	Плеоцитоз
МРТ	Часто в нормі	Вогнищеві аномалії

вими у діагностиці інших захворювань ЦНС: пухлин, абсцесів, судинної патології.

Диференціальна діагностика енцефалітів проводиться з іншими нейроінфекціями, а також з енцефалопатіями, при яких відсутні запальні зміни головного мозку (табл. 2). Енцефалопатії характеризуються порушенням свідомості, виникають при вроджених метаболічних захворюваннях (органічна ацидемія I типу, синдром MELAS, оптична нейропатія Лебера, адренолейкодистрофія, дефекти циклу сечовини та інші). Токсична енцефалопатія властива синдрому Рея, гострим отруєнням токсичними речовинами, у тому числі медикаментами. Подібна до енцефаліту клінічна картина спостерігається при васкулітах ЦНС (системний червоний вовчак, вузликовий периартеріт) [12].

Лікування. Раннє призначення адекватного лікування дозволяє суттєво зменшити смертність та кількість віддалених наслідків енцефаліту. Лікування включає загальні (патогенетичні) методи лікування та етіотропну терапію окремих форм енцефалітів. У більшості випадків діти потребують проведення інтенсивного лікування, нерідко госпіталізуються у відділення реанімації та інтенсивної терапії. У періоді реконвалесценції часто необхідні реабілітаційні заходи.

Основою лікування усіх видів енцефаліту є лікування набряку головного мозку (манітол, кортикостероїди). За наявності судом проводиться протисудомна терапія, за показаннями – лікування синдрому внутрішньосудинного згортання, супутніх кардіо-респіраторних порушень.

Емпірична терапія передбачає призначення ацикловіру у всіх пацієнтів з клінічними ознаками, підозрілими щодо енцефаліту, якомога раніше. Якщо ПЛР на ДНК вірусу простого герпесу негативна після 3-го дня від початку неврологічної симптоматики і клінічні ознаки мало характерні для герпетичного енцефаліту, ацикловір можна відмінити. Якщо результат ПЛР на ДНК вірусу простого герпесу негативний, але утримуються характерні клінічні ознаки (прогресуюче порушення свідомості, вогнищеві судоми, вогнищева неврологічна симптоматика за відсутності інших очевидних причин енцефаліту), терапія ацикловіром продовжується не менше 10 днів. При підтвердженні діагнозу герпетичного енцефаліту (позитивна ПЛР ліквору на ДНК вірусу простого герпесу та/або характерні вогнищеві зміни в лобно-скроневих долях мозку на МРТ) парентеральна терапія ацикловіром продовжується до 14–21 дня в імуносупресивних пацієнтів і 21 дня у імуносупресивних хворих. Ацикловір призначається внутрішньовенно у дозі 20 мг/кг 3 рази на добу при HSV енцефаліті у новонароджених та 10 мг/кг 3 рази на добу у дітей після періоду новонародженості [1,15].

При виявленні інших збудників герпетичної групи проводиться відповідна етіотропна терапія (ацикловір при енцефаліті, викликаному вірусом вітряної віспи або віру-

сом Епштейн–Барр, ганцикловір при енцефаліті цитомегаловірусної та HHV-6 етіології). При енцефаліті, викликаному VZV або EBV, ацикловір рекомендується в дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 10–14 днів. При енцефаліті, викликаному цитомегаловірусом, проводиться лікування ганцикловіром у дозі 5 мг/кг 2 рази на добу як монотерапія або в комбінації з фоскарнетом. Лікування продовжується до нормалізації показників ліквору та зниження кількості копій ДНК CMV в лікворі (за можливості проведення кількісної ПЛР). Фоскарнет призначається в дозі 60 мг/кг 3 рази на добу не менше 14–21 дня [12,14]. При енцефаліті, викликаному вірусами грипу А або В, проводиться лікування озелтамівіром впродовж 5 днів [5,16].

Емпірична терапія при нейроінфекціях передбачає призначення цефалоспоринів III покоління до виключення діагнозу бактеріального менінгіту [16].

Застосування кортикостероїдів у лікуванні енцефаліту у дітей та їх роль у терапії підвищеного внутрішньочерепного тиску залишаються суперечливим питаннями. Кортикостероїди можуть бути рекомендовані при постінфекційних енцефалітах, зокрема VZV енцефаліті, в дозі 2 мг/кг на добу в розрахунку на преднізолон протягом 3–5 днів [12]. Кортикостероїди є терапією вибору в лікуванні гострого розсіяного енцефаломієліту. Згідно з рекомендаціями європейської та американської асоціації неврологів, препаратом вибору для лікування гострого розсіяного енцефаломієліту є метилпреднізолон в дозі 20 мг/кг/добу впродовж трьох днів. Як альтернативний метод лікування застосовується внутрішньовенний імуноглобулін в імуносупресивній дозі (1–2 г/кг).

Прогноз при енцефаліті залежить від вчасного початку лікування. Летальність залишається в межах 3–4% при енцефалітах у дітей, у 7–10% випадків спостерігаються тяжкі віддалені наслідки. Загалом покращання стану при енцефаліті відбувається протягом декількох тижнів, вогнищеві ураження зникають за декілька місяців. Після перенесеного герпетичного енцефаліту можливі рецидиви у 5–10% випадків, які виникають протягом трьох місяців [3]. Розвиток віддалених наслідків залежить від віку пацієнта, етіології енцефаліту, тяжкості перебігу захворювання. Наслідки перенесеного енцефаліту включають затримку психомоторного розвитку, епісіндром, афазію, сліпоту, рухові розлади (парези, паралічі, атаксію). Описані порушення поведінки, естрапірамідний синдром (паркінсонізм), сомнолентно-офтальмоплегічний синдром з слабкістю (енцефаліт Економо) після вірусних енцефалітів у дітей [10].

Профілактика. На сьогодні доступна специфічна профілактика багатьох інфекцій – потенційних причин енцефаліту, таких як кір, краснуха, епідемічний паротит, вітряна віспа, сказ, кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт, грип.

Ключовий енцефаліт

Збудник інфекції – флавівірус, містить РНК. Відомі західний (європейський) та східний (далекосхідний) під-

типи вірусу кліщового енцефаліту. Трансмісія відбувається через укуси кліщів або через непастеризоване молоко від хворих тварин. Захворюваність на кліщовий енцефаліт становить у Західній Європі 8–30/100 000, в країнах СНД — 5–46/100 000 населення. В Україні кліщовий енцефаліт поширений у західному регіоні.

Інкубаційний період інфекції — 2–28 днів, після чого розвивається перша стадія захворювання протягом 2–4 днів (вірусемія) у вигляді грипоподібного стану (лихоманка, головний біль, біль у спині, м'язах, катаральні симптоми, гастроінтестинальні симптоми). У третини хворих після «світлого проміжку» до 8 днів виникають різні форми нейроінфекції: менінгіт, менінгоенцефаліт, менінгоенцефаломієліт. Віддалені наслідки кліщового енцефаліту для дітей не характерні, у дорослих інколи виникають довготривалі або постійні нервово-психічні розлади (важкий головний біль, депресія, порушення концентрації, порушення периферичної нервової системи, порушення слуху, резидуальні паралічі, атрофія м'язів).

Ефективні методи лікування кліщового енцефаліту на сьогодні відсутні, немає також ефективних засобів післяконтактної профілактики захворювання. Післяконтактна профілактика імуноглобуліном **не рекомендується** після видалення кліща, оскільки немає імуноглобуліну, ефективного в захисті від кліщового енцефаліту. Немає даних щодо ефективності вакцинації після укусу кліща, однак відсутні дані про можливі несприятливі події після такої імунізації. Для специфічної профілактики рекомендоване профілактичне щеплення [2,3]. В Україні на даний час зареєстрована вакцина проти кліщового енцефаліту виробництва Російської Федерації, яка вводиться за схемою: 2 дози з інтервалом 1–7 місяців (оптимально 5–7 місяців), ревакцинація через 1 рік.

Хронічні енцефаліти у дітей

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) — прогресуюче захворювання ЦНС з множинними вогнищами демієлінізації та ураженням нейроглії. Астроцити та олігодендроцити збільшені в розмірах, мають порушену структуру і містять специфічні вclusions поліомавірусу JC. Клінічна картина характеризується порушенням зору (45%), типово геміанопією, розумовими розладами (деменція, сплутана свідомість, зміни особистості), розвитком парезів, атаксії. У 20% хворих виникають судоми.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія належить до **опортуністичних інфекцій**, характерна для імунокомпрометованих хворих з ураженням клітинної ланки імунної системи. Понад 80% випадків ПМЛ описані у ВІЛ-інфікованих хворих в стадію тяжкої імуносупресії, злякисними новоутвореннями (13%), реципієнтів трансплантатів (5%) та хворих на аутоімунну патологію (2%) [3].

Основний діагностичний метод ПМЛ — МРТ головного мозку, яка виявляє множинні асиметричні вогнища білої речовини головного мозку, без супутнього набряку

та обводів. Ліквор здебільшого в межах норми, інколи з незначним підвищенням білка та лімфоцитів (до 25 клітин/мкл). Верифікація діагнозу можлива за допомогою ПЛР ліквору на ДНК JCV.

Специфічне лікування ПМЛ на сьогодні відсутнє. У частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігалось покращення при призначенні антиретровірусної терапії, виживання до 50%, однак понад 80% вилікованих хворих мали тяжкі віддалені неврологічні наслідки.

Підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ) — хронічна прогресуюча дегенеративна хвороба ЦНС, яка асоціюється з хронічним ураженням тканини головного мозку вірусом кору [3,7]. Патогенез ураження нервової системи остаточно не вивчено. Вважають, що вірус кору зі зміненими властивостями персистує в ЦНС, призводить до ураження нейронів і нейроглії, хронічного запалення білої і сірої речовини головного мозку. Частота становить 1:100 000 — 1:500 000 випадків кору. Частота захворювання у світі суттєво знизилась після введення вакцинації проти кору. Більшість випадків ПСПЕ виникає після захворювання на кір у віці до двох років життя з латентним інтервалом до 6–8 років і поступовим прогресуючим ураженням ЦНС. У 85% пацієнтів діагноз встановлюють у віці 5–15 років. Початкові прояви — когнітивні порушення під час навчання, емоційні розлади, зміни особистості. Лихоманка і головний біль не характерні. Хвороба прогресує з розвитком інтелектуальної недостатності, вогнищевих або генералізованих судом, міоклоній, атаксії, порушення зору. Для пізньої стадії ПСПЕ характерна спастична параплегія з гіперактивністю сухожильних рефлексів.

На початковій стадії ПСПЕ зміни на МРТ головного мозку відсутні, пізніше виявляються вогнища у білій речовині головного мозку. Електроенцефалографія спочатку вказує на характерні зміни у вигляді періодичних сплесків високих гострих хвиль кожні 3–8 секунд. У лікворі кількість клітин в межах норми, може бути незначне підвищення концентрації білка із суттєвим збільшенням рівня гамаглобулінів (20% від загальної кількості білка ліквору). Рівень антитіл до вірусу кору в лікворі підвищений, вірусний геном може бути визначений за допомогою молекулярної діагностики (ПЛР-ампліфікація, гібридизація *in situ*). Ефективні методи лікування ПСПЕ відсутні. Прогноз несприятливий, розвиток захворювання — від декількох тижнів до декількох років з можливими періодами ремісії з фатальним виходом.

Підгострий краснуший паненцефаліт — рідкісна патологія, зустрічається у хлопчиків із синдромом вродженої краснухи, поодинокі випадки описані у дітей після перенесеної краснухи. Після латентного періоду 8–19 років розвивається прогресуюче неврологічне захворювання, за клінічними ознаками та перебігом подібне до ПСПЕ, спричиненого вірусом кору. Ефективні методи лікування відсутні.

ЛІТЕРАТУРА

1. A 12-Year prospective study of childhood Herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? / Elbers J. M., Bitnun A., Richardson S. E. [et al.] // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119. — P. 399–407.
2. Beckham J. D. Encephalitis / J. D. Beckham, K. L. Tyler // *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. — 4th ed. — Churchill Livingstone, 2010. — P. 1243–1263.
3. Cherry J. D. Encephalitis and meningoencephalitis / J. D. Cherry, W. D. Shields, D. E. Bronstein // *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. — 6th ed / Feigin R. D., Cherry J. D., Demmler-Harrison G. J., Kaplan S. L. (Eds.). — Saunders, Philadelphia, 2009. — P. 504–518.
4. Christie L. J. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*? / L. J. Christie, S. Honarmand, F. Deborah // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — P. 305–313.
5. Consensus guidelines on evaluation and management of suspected acute viral encephalitis in children in India / Sharma S., Mishra D., Aneja S. [et al.] // *Indian Pediatrics*. — 2012. — Vol. 49. — P. 897–910.

6. De Biasi R. L. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis / R. L. De Biasi, K. L. Tyler // *Clinical Microbiology Review*. — 2004. — Vol. 17 (4). — P. 903–925.
7. Gutierrez J. Subacute sclerosing panencephalitis: an update / J. Gutierrez, R. S. Issacson, B. S. Koppel // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2010. — Vol. 52 (10). — P. 901–907.
8. Hardarson H. S. Acute viral encephalitis in children and adolescents: Clinical manifestations and diagnosis / H. S. Hardarson [Electronic resource]. — URL : <http://www.uptodate.com>. — Title from screen.
9. Ictal asystole and anti-N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis / Millichap J. J., Goldstein J. L., Linda C. [et al.] // *Pediatrics*. — 2011. — Vol. 127. — P. 781–786.
10. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood / Fowler A., Stodberg T., Eriksson M., Wickstrom R. // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 126. — P. 828–835.
11. Mailles A. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study / A. Mailles, J-P. Stahl // *Clinical Infectious Diseases*. — 2009. — Vol. 49. — P. 1838–1847.
12. Manual of childhood infections. The Blue Book. — 3d ed. / M. Sharland (Eds.). — Oxford University Press, 2011.
13. Roos K. L. Meningitis and encephalitis / K. L. Roos, J. E. Greenlee // *Continuum Lifelong Learning Neurol*. — 2011. — Vol. 17 (5). — P. 1010–1023.
14. The Management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / Tunkel A. R., Glaser C. A., Bloch K. C. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 47. — P. 303–327.
15. The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis / Kneen R., Jakka S., Mithyantha R. [et al.] [Electronic resource] // *Arch. Dis. Child*. — 2009. — URL : <http://www.adc.bmj.com>. — Title from screen.
16. Thompson C. Encephalitis in children / C. Thompson, R. Kneen, A. Riordan // *Arch. Dis. Child*. — 2012. — Vol. 97 (2). — P. 150–161.
17. Tyler K. L. Emerging viral infections of the central nervous system. Part 1 / K. L. Tyler // *Arch Neurol*. — 2009. — Vol. 66 (8). — P. 939–948.
18. West Nile virus disease in children, United States, 1999–2007 / Lindsey N. P., Hayes E. B., Staples J. E., Fischer M. // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 1084–1089.
19. Willoughby R. E. Encephalitis, Meningoencephalitis, Acute Disseminated Encephalomyelitis, and Acute Necrotizing Encephalopathy / R. E. Willoughby, Jr. Long S. S. // *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* / S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober. — Churchill Livingstone, 2009. — P. 310–318.

ВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ (лекция)

А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последипломного обучения имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Энцефалит — воспаление паренхимы головного мозга, чаще имеет вирусную природу и манифестирует нарушением функций нервной системы. Энцефалит возникает в результате непосредственной инвазии вируса в ЦНС или как иммуноопосредованное поражение. Энцефалит — неотложная клиническая ситуация в педиатрической практике. Диагностика энцефалита основывается на клинических данных и результатах инструментальных обследований. В последние годы существенно улучшилась этиологическая диагностика энцефалитов, хотя во многих случаях природа энцефалита остается не уточненной. Герпетический энцефалит — наиболее частый среди спорадических энцефалитов. Эмпирическая терапия при подозрении на энцефалит предполагает раннее назначение ацикловира.

Ключевые слова: энцефалит, дети, вирусные инфекции, герпетический энцефалит.

VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN (lecture)

A.P. Volokha

National Medical academy of Postgraduate Education named Shupyk

Encephalitis — inflammation of brain parenchyma, most commonly viral etiology, manifest by neurologic dysfunction. Encephalitis can be the result of direct infection CNS or immune-mediated causes. Encephalitis — acute life-threatening emergency in pediatric practice. Diagnostic of encephalitis based on clinical and neuroimaging data. Despite improvement of etiological diagnostic of encephalitis for the last years the majority of cases of encephalitis have no known etiology. Herpetic encephalitis — most common sporadic form disease. Empiric therapy requires prompt initiation of acyclovir for children with suspected encephalitis.

Key words: Encephalitis, children, viral infections, herpetic encephalitis.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 32.

Статья поступила в редакцию 13.12.2013 г.