

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



ТОМ 20
ДОПЪЛНЕНИЕ 3
ФЕВРУАРИ, 2019

VOLUME 20
SUPPLEMENT 3
FEBRUARY, 2019

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИ И АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ И ВИРУС ИНДУЦИРАНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ

2019 г.

Под редакцията на
акад. проф. Иван Миланов, гмн
проф. В. Божинова, гм, проф. И. Иванов, гм

По инициатива на
Българско дружество по неврология
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и
психология на развитието

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Фабио Антоначи	Падуа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов П.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст. Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Черникова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРИ И АВТОИМУННИ ЕНЦЕФАЛИТИ И ВИРУС ИНДУЦИРАНИ ЕНЦЕФАЛОПАТИИ

2019 г.

Под редакцията на
акад. проф. Иван Миланов, гмн
проф. В. Божинова, гм, проф. И. Иванов, гм

По инициатива на
Българско дружество по неврология
Българско дружество по детска неврология, психиатрия и
психология на развитието

Днес 21.02.2019 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностика и лечение на острите енцефалити, автоимунни енцефалитите и вирус индуцираните енцефалопатии

Акад.проф. Ив. Миланов

Проф. П. Стаменова

Проф. В. Божинова

Акад. проф. Л.Трайков

Проф. И. Търнев

Проф. Ив. Иванов

Проф. Ив. Литвиненко

Проф.Ю.Петрова

Проф. Д.Масларов

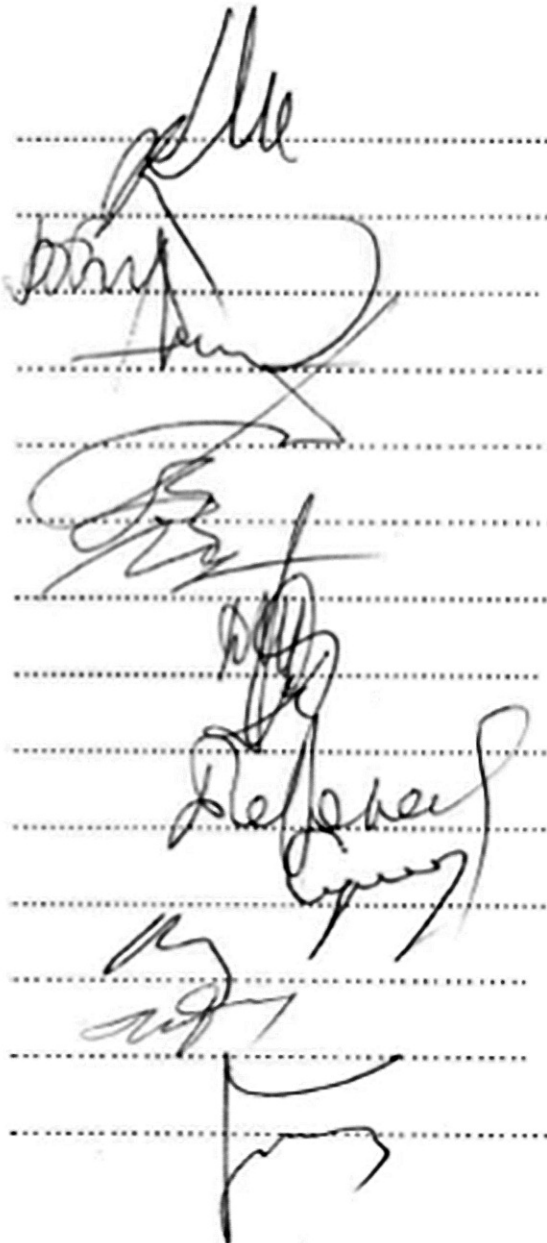
Проф. Л.Хараланов

Проф.А. Капрелян

Доц. М.Миланова

Доц. И.Пачева

Доц.Н.Топалов

The image shows a series of handwritten signatures in black ink, each corresponding to one of the names listed on the left. The signatures are written over a horizontal dotted line. The signatures vary in style, with some being more stylized and others more legible. The names listed are: Акад.проф. Ив. Миланов, Проф. П. Стаменова, Проф. В. Божинова, Акад. проф. Л.Трайков, Проф. И. Търнев, Проф. Ив. Иванов, Проф. Ив. Литвиненко, Проф.Ю.Петрова, Проф. Д.Масларов, Проф. Л.Хараланов, Проф.А. Капрелян, Доц. М.Миланова, Доц. И.Пачева, and Доц.Н.Топалов.

Използвани съкращения

- **OEABI** – остри енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции
- **MPT** – магнитно резонансна томография
- **AESD** – остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия
- **AERRPS** – остра енцефалит с рефрактерни повтарящи се парциални пристъпи
- **ADEM** – остър дисеминиран енцефаломиелит
- **Anti GAD-a** – анти-глутамат декарбоксилазни антитела
- **anti-GQ1b** – антитела
- **anti-MOG** – anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein
- **ANE** – остра некротизираща енцефалопатия
- **AMPA R** – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid receptor
- **CASPR2** – contactin-associated protein-like 2
- **CIS** – клинично изолиран синдром
- **CMV** – cytomegalovirus
- **DESC** – Опушотителна енцефалопатия при деца в училищна възраст
- **DPPX** – дисептидил- пептидаза-подобен протеин-6
- **DR2** – допамин 2 рецепторни антитела
- **DWI** – diffusion-weighted imaging
- **EBV** – Epstein-Barr virus
- **EBNA** – Epstein-Barr virus nuclear antigen
- **ELISA** – enzyme-linked immune sorbent assay
- **FIRES** – Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром
- **GABA** – γ -amino-butyric acid
- **GlyR1** – глицин рецептор 1
- **HIV** – human immunodeficiency virus
- **HSES** – Синдром „хеморагичен шок–енцефалопатия”
- **HSV-1** – herpes simplex virus type 1
- **HSV-2** – herpes simplex virus type 1
- **HHV 6** – human herpes virus type 6
- **LGI1** – leucine-rich, glioma-inactivated 1
- **mGluR5** – metabotropic glutamate receptor 5
- **MERS** – Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на сплениума
- **MTB** – Mycobacterium tuberculosis
- **NMDAR** – N-methyl-D-aspartate receptor
- **NMO** – neuromyelitis optica
- **NMOSD** – болести от спектъра на neuromyelitis optica
- **OCB** – ликворна олигоклоналност
- **PACNS** – първичен ангиом на ЦНС
- **PCR** – полимеразови реакция
- **PERM** – прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус
- **SLE** – systemic lupus erythematosus
- **SPS** – Stiff Person синдром
- **SSPE** – субакутен склерозиращ паненцефалит
- **NMDAR** – N-methyl-D-aspartate receptor
- **VDRL** – Venereal Disease Research Laboratory
- **VGKC** – voltage gated potassium channel
- **VZV** – varicella zoster virus
- **WNV** – West Nile virus

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Енцефалити и енцефаломиелими.	1
	Етиология и класификация и обща характеристика на вирусните енцефалити.	1
I.1.	Herpes вирусни енцефалити: Herpes simplex вирусен (HSV) менингоенцефалит, енцефалити причинени от Epstein Bar virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), HHV 6, varicella zoster virus (VZV).	2
I.2.	ARBO-вирусни енцефалити: Комарни енцефалити. Кърлежови енцефалити.	3
I.3.	Грипен менингоенцефаломиелит.	4
I.4.	Фокални енцефалити протичащи с двигателни нарушения: Летаргичен енцефалит, Съвременен остър паркинсонов енцефалит	4
I.5.	Ентеровирусни полиоенцефаломиелими	4
I.6.	Бяс.....	5
I.7.	Демиелинизиращи вирусни енцефаломиелими:	5
	- Остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM)	5
	- Енцефалити и енцефаломиелими при остри обривни инфекции и след ваксинации (Постинфекциозни и постваксинални дисеминирани енцефаломиелими)	7
	- Остър церебелит (остра атаксия в детството).....	7
	Диагностични критерии за острите енцефалити:	8
	- Диагностични критерии за енцефалит или енцефалопатия с инфекциозна или аутоимунна етиология.....	8
	- Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при възрастни	8
	- Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при деца.....	10
	Лечение на острите вирусни менингоенцефалити	11
	Алгоритъм за диагностика и лечение на острите енцефалити и енцефалопатии	11
II.	Аутоимунни енцефалити	11
	Етиология, патогенеза, клиника, диагностични критерии на аутоимунните енцефалити	11
II.1.	Анти-NMDAR енцефалит	13
II.2.	Лимбичен енцефалит	14
II.3.	Аутоимунни постстрептококови неврологични синдроми.....	15
II.4.	Болести на ЦНС и анти-AQP4 аутоимунност. Оптичен невромиелит (Neuromyelitis optica)	15
II.5.	Stiff Person синдром (SPS), Stiff Person варианти, прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM)	16
II.6.	Енцефалит на Rasmussen.....	16
II.7.	Енцефалопатията на Hashimoto.....	16
II.8.	Opsoclonus-myoclonus синдром.....	16
II.9.	Аутоимунен стволит енцефалит на Bickerstaff.....	17
	Лечение на аутоимунните енцефалити	17
III.	Остри енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ).....	18
III.1.	Остра некротизираща енцефалопатия (ANE)	19
III.2.	Синдром „хеморагичен шок – енцефалопатия” (HSES).....	20
III.3.	ОЕАВИ вследствие метаболитно нарушение, включващи	20
	III.3.1. Класически синдром на Reye (RS).....	20
	III.3.2. Reye-подобен синдром (RLS).....	20
	III.3.3. Вродени метаболитни заболявания, провокирани или обострени от остра вирусна инфекция.....	21
III.4.	Остри енцефалопатии вследствие ексцитотоксичност (известни и като ОЕАВИ с епилептични пристъпи като водещ синдром) с 2 подтипа	21
	III.4.1. Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD).....	21
	III.4.2. Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром (FIRES).....	21
III.5.	Други синдроми с ОЕАВИ:.....	22
	III.5.1. Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на сплениума (MERS)	22
	III.5.2. Дифузен мозъчен оток при грипна енцефалопатия от груп А (IAE).....	22
	Лечение на ОЕАВИ.....	22

Енцефалитът е възпаление на мозъчния паренхим, свързано с неврологична дисфункция поради въздействието на причинителя върху мозъчния паренхим, от последващ процес при постинфекциозните енцефалити и ADEM или с автоимунна причина. Диагностицира се на базата на клинични, лабораторни, вкл. ликворни, електроенцефалографски и невроизобразяващи находки, тъй като рядко има патологоанатомично потвърждение. Енцефалитите са честа причина за заболяемост и смъртност, но около 60% остават с неясна етиология, а патогенезата и клиничната картина, ликворните и невроизобразяващите изследвания са различни.

Енцефалитите с инфекциозна етиология протичат най-често остро с бързо прогресираща енцефалопатия (под 6 седмици) в резултат на мозъчното възпаление и се доказват с характерни промени в ликворното изследване, патология в невроизобразяващите изследвания и се потвърждават чрез вирусологичните и микробиологични изследвания.

Автоимунните енцефалити се различават от острите енцефалити етиопатогенетично и клинично, чрез ликворните и невроизобразяващи находки, наличие на имунни автоантитела към невронни и глialisни структури. Те са идиопатични, постинфекциозни (вирусни, бактериални), паранеопластични и с вероятна генетична предиспозиция. Възникват в резултат на автоимунно блокиране в ЦНС на антигени основно на волтажно-зависими йонни канали или рецептори на пресинаптично и постсинаптично ниво. Протичат монофазно, мултифазно или често хронично прогресиращо. Енцефалитът и енцефалопатията често се припокриват.

Енцефалопатията се дефинира като клинично състояние с увреден ментален статус, объркваност, дезориентация, поведенчески промени и когнитивни нарушения, със или без възпалителни мозъчни промени.

Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ) са заболявания, предизвикани от вирусна инфекция, най-често с грипния вирус, човешки херпес-вирус 6 (HHV-6), ротавирус, други вируси (паротитен, аеновирус, HHV-7, HSV, норовирус, EBV, VZV, морбилонен вирус), при които не се открива вирусна репликация в мозъка и са изключени менингит, вирусен енцефалит, ADEM, автоимунни енцефалити, задна обратима енцефалопатия и др. Симптомите от ЦНС се дължат на възпалителни медиатори, метаболитни нарушения или нарушения в баланса на ексцитаторните и инхибиторни невронни системи. Енцефалопатията без възпаление може да се предизвика от различни метаболитни или токсични въздействия.

I. Енцефалити и енцефаломиели.

Инфекциозните **енцефалити** (вирусни, бактериални и микотични) протичат остро, и по-рядко подостро/хронично. Често се комбинират и с менингеални симптоми (менингоенцефалити) (Таблица 1).

Етиология и класификация.

Вирусните енцефалити са най-често първични, причинени от вируси с изразен невротропизъм: *Herpes вирусни* /herpes simplex virus mun 1 и 2 (HSV1, HSV2), Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Human Herpes virus 6 (HHV 6), varicella zoster virus (VZV)/; *Ентеровирусни* (полиомиелитен вирус и ентеровируси от групите Coxsackie и Echo); *ARBO вирусни* - комарни (западно-Нилски, St. Louis, California /La Crosse/, Японски, Източен, Западен и Венецуелски конски) и кърлежови (Колорадски, далекоизточен и централноевропейски); *грипен енцефалит*,

human immunodeficiency virus (HIV) *енцефалит*. Прегржаполагащ фактор е увреденият имунитет.

Вторични са вирусните енцефалити след други начални инфекции (морбили, паротит, постваксинални, ADEM и др.)

Според вида и локализацията на възпалителния процес вирусните енцефаломиели биват: *полиенцефаломиели* (грипни, ентеровирусни, фокални с дигитални нарушения); *демиелинизиращи енцефаломиели* (постинфекциозни) и *паненцефалити*.

Подостро или хронично протичат бавновирални невротропни инфекции от обичайни персистиращи вируси като HIV енцефалитът, субакутния склерозиращ паненцефалит (SSPE), рубеолен прогресиращ енцефаломиелит, прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия, аеновирусни мултифокални енцефалити и бавновиралните енцефалопатии, причинени от необичайни персистиращи вируси (Куру, болест на Creutzfeldt-Jakob). Инфектирането на ЦНС става най-често по хематогенен път и по-рядко чрез ретрограден аксонен транспорт (бяс, herpes simplex, varicella-zoster вирус и полиовирус).

Обща характеристика на вирусните енцефалити. Острите енцефалити протичат с характерна клиника след инкубационен период между 2 дни до 2 седмици. Развива се фебрилитет, възможен е *менингеален синдром* с вратна стегнатост, главоболие и повръщане (Таблица 1), различни по степен *количествени нарушения на съзнанието* от сомнолентност до кома, поведенчески нарушения, *качествени нарушения на съзнанието* от ажитираност, халюцинации, личностова промяна, и психоза. Изявява се различен тип *огнищна неврологична симптоматика*: афазия, централни или периферни парези, асиметрични сухожилни рефлексни, пирамидни рефлексни промени с рефлекс на Babinski, миоклонии, дигитални нарушения, тремор, атаксия, нистагъм, засягане на краниални нерви (очевидни и лицеви парези), епилептичен синдром с фокални или генерализирани припадъци до епилептичен статус.

Таблица 1. Клинична изява на острите вирусни енцефалити - възможна комбинация с менингит

Вирал	Менингит	Енцефалит
Полиовирус	+	++
Ентеровируси	+++	+
ARBO - вируси	+	++
Херпес вируси		
* HSV-1	+	++
* HSV-2	++	+
* VZV	+	++
* CMV	+	++
* EBV	+	+
* HHV 6	+	++
Лимфоцитен хориоменингитен	++	+
Паротитен	++	+
HIV	++	+
Аеновируси	+	
Parainfluenza	+	+
Ротавируси	+	
Parvovirus B-19	+	

Ликворните изследвания при вирусните енцефалити разкриват лимфоцитна плеоцитоза (над 5 клетки x 10⁶/L), умерено увеличен протеин (над 0,45 g/L) при и нормално глюкозно съдържание, докато при бактериалните енце-

фалити плеоцитозата е от полиморфонуклеарни клетки и е налице е хипогликорахия.

Вирусологичните изследвания са важни за доказването на причинителя на острия вирусен енцефалит/енцефаломиелит. PCR (полимеразната верижна реакция) за откриване на вирусна ДНК или РНК в ликвора е положителна при около 95% от пациентите с Herpes simplex енцефалит и във висок % от ентеновирусните енцефалити.

Невроизобразяващите изследвания /магнитно-резонансна томография (МРТ) и компютърна томография (КТ)/ разкриват дифузен мозъчен оток и/или лезии в мозъчния паренхим, като МРТ е по-информативна с визуализиране на различни по големина и локализация хиперинтензни T₂ и хипоинтензни T₁ лезии: например при HSV енцефалита лезиите са в темпоралния и фронталния дял, при VZV енцефалита освен демиелинизиращи са налице и множествени исхемични и хеморагични лезии.

При **ЕЕГ изследването** се разкрива бавновълнова основна активност и епилептична активност, при HSV енцефалит с периодични остри вълни и острия с темпорално дялов произход.

При диагностицирането на вирусните енцефалити е важна **епидемиологичната анамнеза** (географската локализация, пътувания в други региони на света, контакт с животни и гризачи и сезона в който настъпва заболяването). Изключват се **невирусни** причинители – микобактерии, гъби, рикетсия, listeria, mycoplasma и други бактериални причинители.

Особеностите на **клиничната** изява (огнищната възбудна и отпадна неврологична симптоматика) и локализацията на МРТ лезиите насочват към определени енцефалити: при HSV енцефалита се засягат долно-медиалните темпорални и фронтални мозъчни структури, с наличие на мирисни и вкусови халюцинации, anosmia, личностови промени, странно поведение, паметови нарушения, епилептични пристъпи до епилептичен статус с темпорално-дялов произход, бързо развитие на количествени нарушения на съзнанието до кома. Западно-Нилският и Японски енцефалит, бяс и енцефалитът от L. Moposutogenes протичат бързо прогресиращо със засягане на стволни структури, базалните ганглии и thalamus, тремор, миоклонии и паркинсонов синдром. Развитие на остра вяла периферна пареза е възможна при енцефалит от ентеновирус 71 или при западно-Нилски енцефалит. Енцефалитите при бяс протичат с температура, автономна хиперактивност и флукутиращо съзнание, със спазми на ларинкса, фаринкса, шийните мускули и диафрагмата се при опити за преглъщане на вода (хидрофобия) и инспирация (аерофобия). **Постинфекционните менинго-енцефалити** се развиват след преболеждане от ОВИ, лезиите в МРТ са основно демиелинизиращи, острият дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ) има специфична МРТ находка с обширни разнокалибровени лезии в бялото и сиво мозъчно вещество. Енцефалопатите с метаболитен или токсичен произход протичат без повишена температура и без промени в ликвора.

Лечението започва преди идентифицирането на конкретния вирус. Специфичната антивирусна терапия е ефективна при някои енцефалити, но не повлиява арбовирусните. Acyclovir е ефективен при herpes simplex и донякъде при varicella-zoster вирусните енцефалити. При възрастни се прилага интравенозно в доза 8 mg/kg на всеки 8 часа (до 30 mg/kg дн.) 14 дни; при деца се прилага до 60 mg/kg дн (20 mg/kg на всеки 8 часа) 21 дни. При cytomegalovirus и Herpes virus-6 се прилага комбинация от ganciclovir и foscarnet. Прилагането на кортикостероиди за

повлияване на мозъчния оток е спорно. Няма достатъчно проучвания върху ефективността на имunosupресивни медикаменти, плазмафереза и интравенозното прилагане на имуноглобулин.

Прогноза. Смъртен изход настъпва при 5-20% от пациентите, боледуващи от вирусен енцефалит. При около 20% от пациентите остават различни неврологични дефицити – парези, двигателни нарушения (миоклонии, тремор, паркинсонови симптоми), симптоматична епилепсия, когнитивни и паметови нарушения и личностови промени. Прогнозата при SSPE е неблагоприятна.

1.1. Herpes вирусни енцефалити. Причиняват се от HSV, VZV, CMV, HHV 6 и EBV, които са латентни в организма след първоначалната инфекция. Реактивират се при нарушение на имунната система и могат да предизвикат енцефалит.

HSV менингоенцефалитът е най-честият и най-тежкия вирусен енцефалит, съставлява 20% от острите вирусни енцефалити. Причинява се най-често от HSV-1, при херпес на оралната мукоза с предаване по респираторен път или чрез контакт със слюнката. HSV-2 причинява остър енцефалит у новородени при генитална инфекция на майката, а при възрастни - асептичен менингит, полирадикулит или миелит, свързани с генитална херпесна инфекция.

Развиват се обширни възпалителни и хеморагично некротични лезии в темпоробазалните части на темпоралните дялове, медно-орбиталните части на фронталните дялове или в мезенцефалона.

Клинично започва със симптоми от горните дихателни пътища или гастроинтестиналния тракт, с фебрилитет, главоболие, вратна стегнатост, фокални темпорални и вторично генерализирани епилептични припадъци (при 75%), обонятелни или вкусови халюцинации (при около 20%), anosmia, личностови промени, психотично поведение или делир, нарушена памет, афазия (при 75%), хемипареза (при 45%), сетивни и двигателни нарушения, нарушения на краниалните нерви, автономна нестабилност, бързо се развива сопор и кома. Мозъчния оток и менториалното вклиняване на единия или двата темпорални дяла водят до дълбока кома и респираторен арест през първите 24-72 часа.

Изследвания. Ликворното изследване - лимфоцитна плеоцитоза (до 200x10⁶/l), протеинорахия. Диагнозата се основава на PCR към HSV антиген в ликвора (95% чувствителност). При КТ се установяват предимно темпорални хиподензни зони, а МРТ визуализира мозъчен оток, T₂ хиперинтензни и T₁ хипоинтензни лезии и малки кръвоизливи предимно в темпоралните и фронтални дялове, усилващи се с gadolinium. ЕЕГ е с едностранни или двустранни темпорални фокуси от периодични високоволтажни остри вълни (монофазни или полифазни) и бавни периодични комплекси острие-бавна вълна с честота 2-3/s.

Диференциалната диагноза включва: остър хеморагичен левкоенцефалит, субдурален емпием, мозъчен абсцес, тумор, исхемичен или хеморагичен инсулт, мозъчна венозна тромбоза, септичен емболизъм

Лечение: Acyclovir в доза от 30 mg/kg дн. i.v. в продължение на 14-21 дни (при деца до 60 mg/kg/дневно) значително намалява смъртността. Други противовирусни медикаменти - Valacyclovir (Valtrex) по 1g/дн. за 7 дни, Famciclovir по 250 mg/дн. за 5-10 дни, Foscavir, Ganciclovir. Лечение на епилептичните припадъци и епилептични статус - валпроам, diazepam i.v., carbamazepine, oxcar-

bazepine, levetiracetam, topiramat, clonazepam и др. Лечение на мозъчния оток с кортикостероиди и манитол.

Прогноза. Смъртността при нелекувани пациенти с HSV-1 е до 70%, при лекувани до около 30%, при новородени с HSV-2 енцефалит - 57%. Неблагоприятни прогностични признаци са възраст над 30 години, 6 или по-малко точки по Glasgow Coma Scale. Остатъчната постенцефалитна енцефалопатия се характеризира с когнитивен, гвигателен и сетивен дефицит, дисфазия, амнестични синдроми, деменция и симптоматична фокална епилепсия - фокални, вторично-генерализирани епилептични припадъци, а при децата често и синдром на Lennox-Gastaut.

EBV предизвиква инфекциозна мононуклеоза в детска и млада възраст. При 1% от инфектираните може да се развие след 1-3 седмици лек енцефалит с пълно възстановяване. Протича с главоболие и стягане на врата, огнищна неврологична симптоматика, вкл. с остър паркинсонов енцефалит, епилептични припадъци, делир и кома, възможен е и трансверзален миелит. При ликворното изследване се установява лека лимфоцитна плеоцитоза и протеинорахия. МРТ показва лезии в бялото и сиво мозъчно вещество. PCR в ликвора е положителна. *Лечението* е симптоматично, асукловир има слаба ефективност.

CMV предизвиква сравнително лек енцефалит, но с тежко протичане при имунокомпрометирани пациенти със СПИН. При вродена CMV инфекция се развива вроген енцефалит с нарушение в развитието на мозъчната кора (дифузна лисенцефалия), микроцефалия, квадрипареза, умствено изоставане, глухота, епилептични припадъци, ретинопатия. При КТ се установяват перивентрикулни калцификати. При МРТ се установяват корови малформации (лисенцефалия, полимикрозия и др.). *Изследванията* могат да установят вируса в урина и слюнка. *Лечение:* ganciclovir.

HHV 6 предизвиква roseola infantum с висока температура за 3-4 дни, възможни са фебрилни гърчове. Появяват се преходен (за 1-3 дни) макулопапуларен обрив по шията и тялото, окципитална и периаурикуларна лимфаденопатия и фарингеална и тъпанчева инекция. Менингоенцефалитът се проявява с повишена температура, потиснато ниво на съзнание и епилептични припадъци. *Изследването* на ликвора установява лека мононуклеарна плеоцитоза. Вирус може да се изолира от гърлото, слюнката или кръвта. *Лечението* с антипиретици намалява вероятността за поява на фебрилни гърчове. *Лечението* с ganciclovir е ефективно. Прилагат се при нужда антиконвулсанти.

VZV менингоенцефалит и миелит се извършва при реактивиране на латентния вирус при имуносупресия, мигрира по сетивните нервни влакна и предизвиква дерматомна хипестезия и болезнен обрив, васкулопатии и демиелинизация в главния мозък.

Клинично везикуларният обрив и коренчева болка предхождат засягането на нервната система. *Енцефалитът и церебралният васкулит* започват с менингит с температура и менингеален синдром, а при енцефалит се добавят сънливост, атаксия, фокални неврологични симптоми и рядко епилептични припадъци. Между 5 и 21 дни след обрив при торакален Herpes zoster може да се развие *миелит* с едностранност, сегментна локализация, със засягане на предния и задния рог, коренчетата и ганглиите. Характеризира се със асиметрична парепареза и сетивна

загуба, тазоворезервоарни нарушения и по-рядко Braun-Sequard синдром.

Изследвания. В ликвора се установява плеоцитоза и повишен протеин. Диагнозата се потвърждава чрез директна имунофлуоресценция или кожна биопсия, с антители срещу VZV, PCR срещу VZV-ДНК в натрипка от орофарингеален секрет или от везикул.

Лечението се провежда с Асукловир в дневна доза 800 mg, 5 пъти дневно - 7 дни. При имунокомпрометирани пациенти се използва i.v. Асукловир в доза 10 mg/kg за срок от 7 дни; Famciclovir 3x500 mg за 7 дни или Valacyclovir 3x1 g за 7 дни. Varicella zoster IG се прилага при имуносупресирани пациенти.

1.2. ARBO-вирусните енцефалити се причиняват от групата на flavi-вирусите, а на конските енцефалити - alpha-вирусите. Резервоар са птиците и някои бозайници, преносители са комарите и кърлежите, а гостоприемници са конете и хората. Енцефалитът е сезонен през лятото началото на есента, типични в географски региони.

Комарни енцефалити. Западно-Нилският вирус е най-честа причина за менингоенцефалит в Северна Америка, но и за епидемии в Източна Европа и Средния Изток. Предава се и при кръвопреливане и трансплантации. Други ARBO-вируси предизвикват далекоизточния и централноевропейския кърлежови енцефалити. Различните комарни енцефалити имат подобна клинична картина. Инкубационният период е 5-15 дни. Започва с повишена температура, гадене, повръщане, артралгия, обрив, при децата и с епилептични припадъци. Развива се вратна стегнатост, фотофобия, миалгии, акционен или интенционен тремор, пирамидни рефлексни промени, централни парези, миоклонии, екстрапирамидни синдроми, кома. След около 14 дни пациентите се подобряват, около 12% са с остатъчните неврологични симптоми - екстрапирамидни, Паркинсонов синдром, слепота, глухота, парези, епилептични припадъци, когнитивни нарушения. Ликворното изследване е с левкоцитоза и протеинорахия. МРТ може да визуализира лезии в базалните ганглии, thalamus и ствола.

Диференциалната диагноза включва бактериални и туберкулозни менингити със засягане на мозъчния паренхим.

Прогноза: Смъртността е от 1 до 60%, а преживелите пациенти остават с трайни неврологични последици (когнитивни нарушения, пареза на краниални нерви, парези, афазия и епилептични припадъци).

Кърлежови енцефалити. Актуални за България са руският пролетно-летен, далекоизточният и централноевропейският вариант на кърлежов енцефалит. Основен резервоар за източните райони на Русия е Ixodes persulcatus, за западните райони на Русия и европейските страни - Ixodes ricinus.

Клинично протичат с фебрилитет, главоболие, менинго-радикуларно гразнене, дифузно и огнищно увреждане на главния и гръбначния мозък, вкл. с мезенцефални и паркинсонови прояви, делир, аменция, епилептични пристъпи, кома. В ликвора се установяват лимфоцитна плеоцитоза и увеличен протеин при нормална стойност на глюкоза. В серума и ликвора чрез ELISA метода се установяват IgM антивирусни антители. МРТ изследването установява мозъчен оток.

Лечение на ARBO-вирусни енцефалити. Няма лекарствени средства срещу ARBO енцефалитите. Симптоматично лечение с антиконвулсанти, седативни, обезболяващи и антиедемно с кортикостероиди.

Профилактика: унищожаване с инсектициди на прено-

сителите – кърлежи и комари, както и използването на репеленти.

1.3. Гривен менингоенцефаломиелит

Етиология. Гривни вируси тип А, В и С, както и подтип А1 и подтип А2. Неврологични усложнения - енцефалити, менингоенцефалити, миелити, радикулити и полирадикулоневрити възникват при около 0,3% от боледувалите от грип (0,01 до 3%).

Патологоанатомично в ЦНС се установява капиляротоксична енцефалопатия – мозъчен оток, застойна хиперемия, точковидни и по-големи хеморагии, понякога лимфоцитни периваскуларни инфилтрати, перивенозна демиелинизация.

Клинична картина. Гривният *енцефалит* се развива по време на острата инфекция или след 1-2 афебрилни дни с ново повишаване на температурата, главоболие и повръщане, менингеален синдром, епилептични припадъци, сопор, кома и смъртен изход особено при деца и стари хора. При *менингомиелит* поради напречна или дисеминирана увреда на гръбначния мозък се развиват сетивни смущения от проводников тип, вяла или спастична парализа и тазоворезервоарни нарушения.

Диференциална диагноза. При подчертана менингитна симптоматика с хеморагичен ликвор по време на гривна епидемия диференцирането на гривен менинго-енцефалит от субарахноиден кръвоизлив е трудно.

Лечение: Oseltamivir phosphate (Tamiflu), който е инхибитор на вирусната невроаминидаза. Блокира репликацията на всички гривни вируси (А и В) и се приема двукратно в капсули от 75 mg за пет дни. Може да се използва и zanamivir интраназално. Remantadine таблетки от 50 mg, приеман по схема, не намира широко приложение, поради бързото развитие на резистентност към него.

1.4. Фокални енцефалити протичащи с двигателни нарушения

Летаргичният енцефалит (болест на von Economo) е обхванал епидемично Европа, Америка и Китай (1917 г.), пандемично в Индия, Япония, Африка и Австралия с пик през 1925 година, с единични случаи до 1940 г. Причинителят на заболяването вероятно е мутирал от групата на influenza вирус.

Патоанатомично при пациентите с постенцефалитен паркинсонизъм в substantia nigra, locus ceruleus, ретикуларната формация, хипокампа, базалното ядро на Meynert, неокортекса и гръбначния мозък се установяват неврофибриларни структури от абнормни тау протеини, подобни на тези при болестта на Alzheimer.

Клинично заболяването е дебютирало с фарингеални симптоми и субфебрилитет, типичните сомнолентно-офталмоплегични *клинични прояви*, инверсия на съня, брадикинезия, мутизъм, хорея и миоклонии през острата фаза. При лумбална пункция при 50% от пациентите се установява хиперпротеинораксия с лимфоцитна плеоцитоза. Преживялите пациенти са се възстановявали напълно или са с нарушение на цикъла сън-бодърстване, когнитивни и поведенчески нарушения, афазия, епилептични пристъпи, тикове, миоклонии, дистония, булимия и затлъстяване. След латентен период от 5 до 10 години се развиват **три основни синдрома: паркинсонов, окулогирни кризи и централни дихателни нарушения**. През острата фаза на различни енцефалити, особено на Японския енцефалит тип В и западния конски енцефалит също могат да се развият преходни и непрогресиращи паркин-

сонови симптоми. По-рядко паркинсонов синдром може да се установи при западно-Нилският и Централно-Европейският кърлежов енцефалит и енцефалити, причинени от EBV, HSV, VZV, coxsackie В, полио, морбили.

Съвременният остър паркинсонов енцефалит (С. Божинов и съпр.) протича с фебрилитет и с остър паркинсонов синдром с обратно развитие и по-рядко е свързан с остатъчни паркинсонови симптоми.

Патоморфологично се характеризира със стволов полиоенцефалит с тежка възпалителна симетрична некроза и неврониофагия в substantia nigra и единични глиомезенхимни възелчета в thalamus, hypothalamus, oliva bulbaris, nucleus dentatus.

Клинично започва с повишена температура (5-12 дни), често дву- или тривълнова, главоболие, сънливост, леко изразен менингеален синдром. Паркинсоновите симптоми възникват в първите 2-3 дни и бързо се задълбочават. На лице е мускулна ригидност, брадикинезия, хипомимия, редки мигателни движения, микрография и изчезване на нормалните синкинезии на ръцете при ходене. Възможни са малкомозъчни симптоми (атаксия, интенционен тремор), страхово-хипохондричен синдром, автономни нарушения с мазна и потна кожа, слюноотделяне, кризи на зачервяване и побледняване.

Диференциална диагноза. ARBO- вирусни и други вирусни енцефалити.

Лечението е симптоматично, в острия стадий с прибавяне на кортикостероиди, миорелаксанти и антипаркинсонови средства.

Прогнозата е благоприятна при пациентите, преживели острата фаза на заболяването. Паркинсоновият синдром има обратно развитие до пълно оздравяване за 3-5 седмици.

Описани са единични случаи на спорадични остри паркинсонови енцефалити у деца, причинени от EBV, със или без имунна супресия.

1.5. Ентеровирусни полиоенцефаломиелити

Ентеровирусите са 70 различни серотипа, вкл. polio-, coxsackie- А и В, echo- вирусите и други ентеровируси. Инфекцията се разпространява по фекално-орален и по-рядко по респираторен път. Епидемиите възникват през късното лято и есента и в повечето случаи водят до фарингеални и гастроинтестинални симптоми. Често предизвикват асимптомни менингити и по-рядко – енцефалити или енцефаломиелиити.

Полиомиелитът на Heine-Medin се причинява от poliovirus muna (I, II, III).

Епидемиология. Заболяемостта е с тенденция за значително намаляване в резултат на имунизационна програма на СЗО. Възниква предимно през лятото и началото на есента. При епидемии 90% от пациентите са на възраст под 5 години, около 95-99% са с абортивни форми, без клинична изява. Инфекцията се предава по фекално-оралния механизъм. Инкубационният период е между 1 и 3 седмици. Вирусът е невротропен, предизвиква неврониофагия на моторните неврони на предните рога на гръбначния мозък и мозъчния ствол и причинява характерната вяла мускулна парализа със спинална или булбарна локализация.

Клиника. Представя се в 4 различни клинични форми: асимптомна инфекция, абортивна форма, непаралитичен полиомиелит и паралитична форма. Заболяването започва с дифузно главоболие, температура до 38-40°C, болки в мускулите и гърлото, анорексия, гадене и повръщане. След 3-4 дни температурата отново се повишава,

засилва се главоболието, мускулни болки предимно в шията и гърба. Установяват се вратна стегнатост, симптомите на Kernig и Brudzinski и характерните ликворни промени за асептичен менингит. Вялите парези се развиват между 48 ч. и 7 дни, обхващат различни мускулни групи, предимно проксимално и по-често на долните крайници с арефлексия, преходни фасцикулации в засегнатите мускули. Мускулната атрофия възниква до 3 седмици от началото на парализата, с максимум през 12 – 15 седмица. Възможна е възходяща парализа на Landry. Булбарната парализа е по-честа при млади пациенти, като най-често увредени мускули, инервирани от *pnc. ambiguus* или лицевия нерв. При засягане и на диафрагмалните и интеркостални мускули се налага спешно настъпване на пациента в интензивно отделение.

Изследвания. Ликворното изследване е с лека протеиноракия и плеоцитоза, в началото полиморфонуклеарна, след няколко дни лимфоцити. ЕМГ изследването доказва засягане на преднорозовите неврони. PCR в ликвора е положителна. Полиомиелитните вируси се изолират от фекални проби или смив от носогълтката на болния или носителя на вирус.

Диагнозата се основава на температурното начало, развитие на асиметрични остри вяли парези вследствие на преднорогови лезии, ликворни промени, вирусологичното изследване, епидемиологични данни.

Диференциалната диагноза при спинална форма на полиомиелита е с полиневрит, трансверзален и дисеминиран миелит и енцефаломиелит. Полиомиелит, протичащ като възходяща парализа на Landry трябва да се диференцира от полиневрит и дисеминиран миелит. Булбо-понтинната форма на полиомиелита – от острия булбарен полиневрит, острата форма на множествена склероза и паразитичния енцефалит. Менингитна форма на полиомиелит трябва да се диференцира от други ентеровирусни менингити (Coxsackie и ЕСНО).

Лечение. При булбарни форми се налага изкуствена белодробна вентилация. Във възстановителния стадий се провежда физиотерапия и рехабилитация.

Профилактика - необходимо е ваксиниране с противополиомиелитна ваксина.

Полиомиелитоподобни ентеровирусни заболявания

Етиология и епидемиология. Причиняват се ентеровируси – Coxsackie A и B и ЕСНО с фекално-орален тип на разпространение.

Клинична картина. Наг 50% от случаите на инфекция остават асимптомни.

Ентеровирус 70 причинява остър хеморагичен конюнктивизъм, асептичен менингит и рядко енцефалит или енцефаломиелит. Инкубационният период е 2 до 10 дни. Заболяването започва с температура и асептичен менингит, болки в гърба, обширни вяли асиметрични полиомиелитоподобни парализи, вкл. и на орофарингеалните мускули, радикуларни болки, парези на лицевия нерв, засягане на пирамидните пътища, световъртеж, тазоворезервоарни нарушения и сетивни промени.

Ентеровирус 71 причинява респираторни инфекции, гастроентерит, неврологични симптоми при 25% от пациентите, по-често при деца: асептичен менингит, малкомозъчна атаксия и различни форми на полиомиелит (вяли монопарези или засягане на булбарни мускули). При по-тежко протичане се добавят миоклонии, тремор, кома и респираторни нарушения. Смъртният изход е възможен при 11%. В МРТ се установяват T₂ хиперинтензни лезии в ствола и гръбначния мозък.

Coxsackie вирусите причиняват херпангина, плевроди-

ния, епидемична миалгия, хеморагичен конюнктивизъм и миокардит. Заболяването започва остро или подостро с температура, главоболие, гадене. Възможно е развитието и на менингитни и менингоенцефалитни симптоми след 24-48 часа, възникват и парези и сетивни нарушения.

ЕСНО вирусите (особено 7, 9, 11 и 30 серотипове) причиняват температура, хрема, фарингит, гастро-ентероколитен синдром, понякога рубеолоподобен обрив, възможни са менингит и остра церебеларна атаксия при децата, пареза на очевдвигателни мускули.

Изследването на ликвор показва лека плеоцитоза и протеиноракия. PCR е положителна.

Диференциалната диагноза се прави с туберкулозен менингит, лептоспироза, Лаймска болест, *Listeria monocytogenes*, микопlasма, рикетсии, токсоплазмоза и други вирусни менингити.

Прогнозата е относително добра. В повечето случаи пациентите с ентеровирусни енцефалити се подобряват за 1 - 2 седмици без остатъчни прояви, но е възможно и тежко протичане.

1.6. Бяс

Етиология. Заразяване с вируса на бяса става от слонката при ухапване от болни животни – кучета, котки, лисици, миеци мечки, скунксове и прилепи. Инкубационният период е от 20 до 60 дни. Вирусът се разпространява по периферните нерви до спиналните ганглии, където се размножава и в последствие засяга гръбначния и главния мозък.

Клинична картина. Прогромалният период е с повишена температура, анорексия, неразположение и главоболие. След 2-4 дни се развиват неврологичните симптоми, които се изразяват в дизартрия, безпокойство и психомоторна възбуда, последвани от дисфагия с изтичане на слюнка от устата, хидрофобия - спазми на мускулите на гърлото при пиене на вода, диплопия, безчувственост и спазми на лицевата мускулатура. Следват генерализирани епилептични припадъци, обърканост, възбуда, психоза, асцендираща парализа на фарингеалната и дихателната мускулатура, кома и летален изход след 4 - 10 дни.

Диагноза: Мозъчна биопсия на евтаназираното болно животно, култивация на вируса от ликвор, слюнка или от мозъчна биопсия, антигела в ликвора. При МРТ се установяват T₂ лезии в базалните ганглии, таламуса, хипоталамуса, хипокампа и ствола.

Лечение. При нарушение на кожата е необходима и профилактика на тетануса.

Ако животното не може да се изследва, се започва профилактика. Човешкият противобесен имуноглобулин Rabies immunoglobulin (Hyperab, Imogam BayRab, RabAvert) се назначава в доза от 20 IU/kg (1/2 се инфилтрира около раната и другата 1/2 - интрамускулно), активна имунизация с HDCV (човешка диплоидна клетъчна ваксина) 1 ml i.m. в деня на ухапването и на 3, 7, 14, и 28 ден.

1.7. Демиелинизиращи вирусни енцефаломиелити

Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) е имуномедицирано демиелинизиращо заболяване на ЦНС, главно в ранната детска възраст с монофазен или полифазен ход. Заболяемостта е 0,3-0,6 на 100 000/годишно. Често протича постинфекциозно, но етиологична зависимост не е установена. ADEM и множествената склероза (МС) са различни заболявания, с различно начало, но е възможен преход от ADEM към МС при около 18% от децата.

Клинично се характеризира с остро развил се многоог-

нищен неврологичен дефицит и енцефалопатия, която не може да се обясни с фебрилитета, с типични обратими промени в МРТ на главния мозък - недобре отграничени големи (над 1-2 cm) хиперинтензни в T₂ лезии в бялото вещество на главния мозък, често и в гръбначния мозък. Възможни са и лезии в базалните ганглии, таламуса и в ствола. Контрастирането на лезиите тип „отворен пръстен“ е характерна находка. Липсата на контрастиране на лезиите не изключва диагнозата. При DWI се установява рестрикция на дифузията на водните молекули по краищата на лезиите. Мозъчната МРТ е абнормна в острата фаза (3 месеца). Няма нови клинични и МРТ лезии за 3 месеца или повече след началото.

Ликворът е с лека плеоцитоза и леко увеличен белтък, но без данни за олигоклоналност. При мултифазен ADEM следва нов епизод над 3 месеца след началото на ADEM с изява на различна от първия епизод огнищна неврологична симптоматика и енцефалопатия, а в МРТ се установяват нови лезии (Таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2. Характеристика на ADEM (монофазен и мултифазен)

Вид	Монофазен	Мултифазен
Клиника	- Първи епизод с мултифокален неврологичен дефицит с предположаема възпалителна демиелинизираща причина. - енцефалопатия, която не може да се обясни с фебрилитета (увреда на съзнанието и поведението) - Подобрение/ остатъчни клинични с-ми и МРТ лезии - Няма нови клинични симптоми и МРТ лезии за 3 месеца или повече след началото. - Мозъчната МРТ е абнормна в острата фаза (3 месеца).	- ADEM→ последван нов епизод на ADEM в нови анатомични области - над 1 месец след завършване на КС курс - над 3 месеца след началото на ADEM - Полисимптомна изява (различна от първия епизод) + енцефалопатия
МРТ	- Фокални и дифузни, лошо отграничени големи (> 1-2 cm) лезии, предимно в бялото мозъчно вещество: - На T₂ и FLAIR -1-2 cm, мултифокални - В сивото вещество (базални ганглии, таламус) - В гръбначния мозък - T₁-хипоинтензни лезии в бялото мозъчно вещество- редки	Нови МРТ лезии
Ликвор	Възможна плеоцитоза, протеиноракия, но няма увеличени IgG и няма олигоклоналност	

Таблица 3. ADEM и групи демиелинизиращи заболявания

Диагноза	Клинични критерии
ADEM- монофазен	Единична многоогнищно ЦНС изява с енцефалопатия поради възпалителна демиелинизация, без данни за нова активност (клинична и в МРТ) >3 месеца след началото на заболяването
ADEM- мултифазен	ADEM последван след >3 месеца с втори епизод на ADEM, но не е друго не-ADEM демиелинизиращо заболяване
ADEM-MS	ADEM последван след >3 месеца от не-ADEM демиелинизиращ пристъп с нови МРТ лезии, изпълняващи критерии за разпространение в пространството
ADEM- NMO (оптичен невромиелим)	ADEM последван след >3 месеца от оптичен неврит, миелит засягащ няколко сегмента на гръбначния мозък или синдром на area postrema, а МРТ отговаря на критериите за NMO спектъра
ADEM-оптичен неврит	ADEM, мултифазен ADEM, последван от оптичен неврит

Таблица 4. МРТ находки, които различават ADEM от MS

МРТ лезия	Типично за ADEM	Типично за MS
Лезии в дълбокото сиво вещество или в мозъчната кора	Да	Не
Двустранни дифузни лезии	Да	Не
Лошо отграничени лезии	Да	Не
Големи къбковидни лезии	Да	Не
Перивентрикуларни лезии	Не	Да
Лезии перпендикулярни на дългата ос на corpus callosum	Не	Да
Оvoidни лезии	Не	Да
Лезии в калозо-септалния интерфейс на corpus callosum	Не	Да
Добре отграничени лезии	Не	Да
Черни гунки (на T ₁ измерване)	Не	Да

Таблица 5. Диференциална диагноза на ADEM

Възможна причина	
Клинични синдроми, атипични за ADEM	
Менингеални белези и главоболие	Инфекциозен енцефалит, системни автоимунни заболявания (невроскаркоидоза, SLE), васкулит на ЦНС
Инсулт-подобни епизоди	Васкулит на ЦНС, антифосфолипиден синдром, митохондриални болести (MELAS, POLG-свързани)
Рецидивиращи епилептични пристъпи	Инфекциозен или автоимунен енцефалит
Дистония или паркинсонизъм	Инфекциозен или автоимунен енцефалит
Невропсихиатрични разстройства	SLE или автоимунен енцефалит
Прогресивен ход	Генетични/ метаболитни заболявания, глиоматоза, невроскаркоидоза
Анамнеза за забавено развитие или други неврологични с-ми	Генетични/ метаболитни заболявания
Рецидивиращи енцефалопатни епизоди	Генетични/ метаболитни заболявания, системни автоимунни заболявания, автоимунен енцефалит, остра некротизираща енцефалопатия
Ликворни находки, атипични ADEM	
Клетки >50.10 ⁶ /l или преобладаване на неутрофили или протеин >1,0 g/L	ЦНС инфекции (HSV, EBV, ентеновируси, West Nile virus, mycoplasma), NMOSD, SLE
Образни находки, атипични за ADEM	
Дифузни симетрични лезии	Генетични/ метаболитни заболявания; левкодистрофии, митохондриални заболявания, интоксикации (CO)
Остри исхемични лезии с рестрикция на дифузията в DWI/ADC	Инсулт, митохондриални заболявания, ЦНС инфекции, антифосфолипиден синдром, ЦНС васкулит
Мезиална темпорална локализация	Автоимунен енцефалит

Таблица 6. МРТ лезии при диференциалната диагноза на ADEM

МРТ лезии	Диагноза
Мултифокални лезии	MS
	Първичен васкулит на ЦНС
	Вторичен васкулит на ЦНС, вкл. SLEA, болест на Behcet
	Невросаркоидоза
	Енцефалопатия на Hashimoto
	Митохондриална болест; POLG-свързани болести
Двустранни таламични и стриарни лезии	Задна обратима енцефалопатия
	Остра некротизираща енцефалопатия тип 1
	Biotin-thiamine-отговарящо заболяване на базалните ядра
	синдром на Leigh
	Дълбока мозъчна венозна тромбоза
	Японски енцефалит
	EBV енцефалит
	Екстрапонтинна миелинолиза
Двустранни обширни дифузни лезии в бялото вещество	Двустранен таламичен глиом
	Левкодистрофии
	Токсични левкоенцефалопатии
	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Лезии > 2 cm	Мозъчна глиоматоза
	Астроцитом
	Лимфом
	Абсцес/инфекция

ADEM се диагностицира клинично и чрез МРТ и ликворно изследване (левкоцитоза, лека протеинурия, бел олигоклоналност). Поради липса на специфичен диагностичен тест, ADEM се диагностицира чрез изключване от заболявания налагащи друг тип лечение (Таблица 5, 6).

Основна диференциална диагноза на ADEM е с клинично изолиран синдром (CIS) като първи пристъп на множествена склероза.

Ролята на биомаркери, напр. автоантитела като анти-MOG (anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein), в патогенезата и диагнозата ADEM е дискусийна.

Лечение: Ранна имунотерапия поради предполагаемата аутоимунна етиология.

Прогноза. Изходът в детската възраст е общо благоприятен, но се описва когнитивен дефицит, дори без неврологична отпадна симптоматика. Възможен е преход към MS при до 18%, последващ оптичен неврит или невромиелит с нова клинична симптоматика.

Енцефалити и енцефаломиелити при остри обривни инфекции и след ваксинации (Постинфекционни и поствакцинални дисеминирани енцефаломиелити)

Етиопатогенеза. Възникват в периода на оздравяване на инфекциозната болест и са незагължително усложнение на обривни и други инфекции (морбили, рубеола, вариола, варицела, паротит, респираторни инфекции, грип, инфекциозна мононуклеоза, CMV, EBV, тусорплазма пневмония, след HIV инфекция) и ваксинации (против вариола, морбили, паротит, грип, противобясна, жива полиомиелитна ваксина и при прилагане на тетанусов антитоксин). Най-чести са след рубеола и морбили. По-чести са

при деца.

Патоморфологично се установяват пръснати лезии от перивенозна демиелинизация и глиоза, локализирана в кората, подкоровото бяло вещество, мозъчния ствол, гръбначния и малкия мозък.

Клинично се изявяват от няколко дни или седмици след фебрилното заболяване, когато отново се повишава T° до 39-40°C, изявява се менингеален синдром и се развива енцефалит или миелит.

Енцефалитната форма започва остро с обърканост, сомнолентност, главоболие, атаксия, огнищни или генерализирани епилептични припадъци, делир последваща кома. След възстановяване на съзнанието, се констатира огнищна неврологична симптоматика (централна пареза, хореоатетоза, тежки автономни дисфункции, корова слепота, миоклонии, афазия, по-рядко има неврит на зрителния нерв или церебеларна атаксия. *Морбилният енцефалит* се развива 3-7 дни след екзантема с начални епилептични припадъци, хемипарези и кватрипарези, пареза на очевъгътелните нерви. След енцефалита при около 20 до 40% от случаите се констатира симптоматична епилепсия, централни парези, афазия и др. *След варицела* е възможен церебелит с локомоторна атаксия и интенционен тремор.

Миелитната форма е типична след ваксинация против бяс и варицела и протича като остър или подостър трансверзален миелит (най-често с торакално ниво) с болки в гърба, пълна или частична вяла пара- или кватрипареза, загуба на сухожилните рефлексии, сфинктерни и чувствителни нарушения с ниво или синдром на Brown-Sequard, засягане на задните колони или територията на предната спинална артерия. Възможна е и възходящ тип Landry парализа. Смъртността е голяма при булбо-понтинните форми.

Изследванията показват леко повишаване на лимфоцитите и протеина в ликвора. При енцефалитната форма на МРТ се установяват двустранни конфлуиращи T_2 хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество в двете хемисфери. ЕЕГ изследването показва генерализирана активност с ниска честота (4-6 Hz) и висока амплитуда.

Диференциалната диагноза с вирусните е въз основа на анамнезата, клиничната картина и лабораторните изследвания – ликворни, високи серумни концентрации на чернодробните ензими и др. Трябва да се направи диференциална диагноза и с множествена склероза.

Лечението е с кортикостероиди. Плазмаферезата и интравенозното вливане на имуноглобулини също са ефективни.

Прогнозата - смъртността е между 30 и 50%. В много случаи след оздравяването остават трайни нарушения в поведението, изоставане в умственото развитие, парези или епилептични припадъци.

Остър церебелит (остра атаксия в детството)

Етиологията най-често се свързва с варицела, но може да настъпи след детските инфекциозни заболявания (гребна шарка, коклюш, скарлатина), ентеновируси (схасакке), EBV, микоплазма, цитомегаловирус, Q-треска, рядко при HSV и VZV, при ваксинации и при респираторни инфекции.

Клинично менингоцеребелитът настъпва остро, за 1-2 дни, най-често след първия ден от заболяването. Протича с атаксия, по-рядко с дизартрия и нистагъм, обърканост, повишен мускулен тонус в крайниците, рефлекс на Babinski. Възстановяването е бавно, с остатъчни симптоми.

Изследванията показват лека плеоцитоза, повишен

или нормален ликворен протеин. МРТ показва церебеларен коров хиперинтензитет в T₂ и FLAIR, а в много случаи в DWI/ADC секвенцията се установява рестрикция на дифузията на водните молекули в зоната на възпалителните промени, свързано с цитотоксичен едем.

Диагностичните критерии за острите енцефалити включват:

„Диагностични критерии за енцефалит или енцефалопатия с инфекциозна или автоимунна етиология“, „Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при възрастни“ и „Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при деца“

Диагностични критерии за енцефалит или енцефалопатия с инфекциозна или автоимунна етиология

Главен критерий: Увреден ментален статус (снижено или увредено ниво на съзнанието) над ≥ 24 ч. без друга причина.

Малки критерии: 2 за възможен енцефалит ≥ 3 за вероятен или потвърден енцефалит:

- **T° $\geq 38^\circ$ C за 72 часа преди или след изследването/хоспитализацията** - T° може да е и в резултат на инфекции извън ЦНС, които да предизвикват и енцефалопатия, както и неинфекциозни причини да имитират енцефалит. T° може да флукутира, но имunosупресивните пациенти с енцефалит могат да са афебрилни.

- **Генерализирани или фокални епилептични пристъпи, без предшестваща епилепсия**, което е свързано с глобална ЦНС дисфункция или локализиран процес, възможни са и субклинични пристъпи. При децата са възможни фебрилни гърчове с постиктална обърканост, които трябва да се изключат – наблюдение за 24 ч. за състоянието на съзнанието.

- **Нововъзникнал огнищен неврологичен дефицит**

- **Ликвор:** левкоцити $\geq 5.10^6/L$ – възможно е при менингит/енцефалит/ менингоенцефалит. Липсата на ликворна плеоцитоза не изключва енцефалит, напр. при имунокомпрометирани пациенти. Пациентите с енцефалит са с левкоцити $< 1000/mm^3$, преобладаващи лимфоцити.

- **Абнормност в мозъчния паренхим** при невроизобразяващото изследване, което не е било налично в предишни изследвания или се появява при остро начало. МРТ е метод на избор за оценка на пациенти със suspekтен енцефалит, и разграничаване от заболявания, имитиращи енцефалит, който превъзхожда КТ на главния мозък. Цели да изясни етиологията, локализацията и евентуално патогенезата (темпоралната локализация - за HSV енцефалит или автоимунен енцефалит). КТ изключва субарахноиден кръвоизлив.

- **Абнормност в ЕЕГ**, която съответства на енцефалит и не е с друга причина. ЕЕГ е с генерализирано забавяне или при HSV- разряди от комплекси остра-бавна вълна.

За сигурен енцефалит се изисква:

1. Патологично потвърждение на мозъчен възпалителен процес, т.е. енцефалит.
2. Сигурни патологични, микробиологични, или серологични данни за остра инфекция с микроорганизъм, причиняващ енцефалита.
3. Лабораторни данни за автоимунност, свързана с енцефалита - само за автоимунен енцефалит.

Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при възрастни

Рутинни изследвания

- **Ликвор:** 20 ml за изследване на брой клетки (левкоцити с диференциално броене, еритроцити); протеин; глюкоза, микробиологично изследване; съхранява се за други изследвания; Herpes simplex virus 1 и 2 (HSV-1/2) PCR (при позитивен тест- ликворни HSV IgG и IgM); Varicella zoster virus (VZV) PCR (при позитивен тест- ликворни VZV IgG и IgM); Enterovirus PCR; Cryptococcus антиген; VDRL

- **Серум:** ППК, серология за HIV; Трепонема; съхранява се серум за следващи изследвания

- **Образни изследвания:** Невроизобразяващи (МРТ се предпочита пред КТ); Rø графия или нискодогова КТ с висока резолюция на бял гроб

- **Неврофизиология:** ЕЕГ

Други изследвания:

При имунокомпрометирани пациенти: CMV PCR, HHV6/7 PCR, HIV PCR ликвор; Toxoplasma gondii серология и/или PCR; туберкулозен микобактерии - тестове; изследване за микози; изследване на Западно-Нилски енцефалит (WNV), вкл. за ARBO virus според географския регион.

Географски фактори:

- **Африка:** малария, трипанозомиаза (кръв/ликвор, серология в серум и ликвор); денга
- **Азия** – тестване за Японски енцефалит, денга, малария, Nipah вирус (серология от серум и ликвор, PCR, имунохистохимия, вирусно изолуване)
- **Австралия** – тестване за Murray Valley енцефалит, Kunjin вирус, Australian Bat Lyssa вирус (ABLV)
- **Европа** – Вирус на кърлежовия енцефалит (серология); Южна Европа – тестване за WNV, Toscana вирус
- **Централна и Южна Америка** – тестване за денга, малария, WNV, Венецуелски конски енцефалит
- **Северна Америка** – тестване за ARBO вирус (WNV, Powassan, La Crosse, Източен конски енцефалит, Лаймска болест (серум ELISA и Western blot)

Сезонност

- **Лято:** ARBO virus – кърлежови енцефалити
- **Комки (ликвор)** – Bartonella антители (серум), очно изследване
- **Кърлежи** – тестване за кърлежов енцефалит
- **Ухапване от животни/тестване за бяс**
- **Плуване в топли басейни или риносинусит** – Naegleria fowleri (ликвор и PCR)

Специфични белези и синдроми

- **Психози и двигателни разстройства** – анти-NMDAR антители (серум и ликвор); бяс, изследвания за тумори, болест на Creutzfeldt-Jakob
- **Лимбични синдроми** – Тестване на автоимунен лимбичен енцефалит; HHV6/7 PCR (ликвор); изследване за тумори
- **Бързо декомпенсиране** (особено при ухапване от животни) - изследване за бяс
- **Респираторни синдроми** – серология за Mycoplasma pneumoniae и гърлен секрет – PCR, (PCR от ликвор); тестване за респираторни вируси
- **Остра вяла парализа** – тестване за ARBO virus и за бяс, ентеровирус 71.
- **Паркинсонов синдром** – тестване за ARBO virus; серология за Toxoplasma

Лабораторни изследвания

- **Повишени трансминази** – серология за Rickettsia и

кърлежов енцефалит

- **Ликворен протеин** >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, или лимфоцитна плеоцитоза с подостро начало – тестване за МТВ и микози
- **Ликворен протеин** >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, и неутрофилно предоминиране с остро начало на симптомите и скоростен прием на антибиотици ликворна PCR за *S. pneumoniae* and *N. meningitides*
- **Ликворна еозинофилия** – тестване за МТВ, микози; *Baylisascaris procyonis* антитела (серум и ликвор); *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma* sp.
- **Ликворна плеоцитоза** – тестване за МТВ и микози; *Baylisascaris procyonis* антитела (серум); *Angiostrongylus cantonensis* и *Gnathostoma spinigerum*
- **Еритроцити в ликвор** – тестване за *Naegleria fowleri*
- **Ликворна хипонатриемия** – анти-VGKC антитела-серум), тест за МТВ

Невроизобразяващи изследвания

- **Фронтален дял** – тестване за *Naegleria fowleri* (ликвор и PCR)
- **Темпорален дял** – VGKC антитела (серум и ликвор); HHV 6/7 PCR (ликвор)
- **Базални ганглии и/или таламус** – тестване за ARBO virus и МТВ
- **Мозъчен ствол** – тестване за ARBO virus, МТВ, *Listeria* PCR; *Brucella* антитела (серум);
- **Малък мозък** – EBV PCR (ликвор) и серология
- **Дифузен мозъчен оток** – тестване за респираторни вируси
- **Хидроцефалия и менингеално базално усилване** – тестване за МТВ; микози
- **Огнищни лезии с или без периферно усилване** – тестване за MBT и за микози; *Balamuthia mandrillaris* и *Acanthamoeba*, серология за *Toxoplasma gondii*

Рутинни изследвания

- **Ликвор:** 5 ml за изследване на брой клетки (левкоцити с диференциално броене, еритроцити); протеин; глюкоза, микробиологично изследване; съхранява се за други изследвания; Human herpes virus 1 и 2 (HSV1/2) PCR, а при позитивен тест- ликворни HSV IgG и IgM; varicella-zoster virus (VZV) PCR, при позитивен тест- ликворни varicella-zoster virus IgG и IgM); Enterovirus PCR;
- **Серум:** ПКК, серология за Epstein-Barr virus (EBV) (VCA IgG и IgM и EBNA IgG); *Mycoplasma pneumoniae* IgM и IgG; съхранява се серум за следващи изследвания
- **Образни изследвания:** Невроизобразяващи (МРТ се предпочита пред КТ); Rø графия или нискогедова КТ с висока резолюция на бял дроб
- **Неврофизиология:** ЕЕГ
- **Други изследвания:** *Mycoplasma pneumoniae* - PCR от гърлен секрет; Enterovirus - PCR и или култура от гърлен секрет и изпражнения

Индивидуални фактори

Възраст <3 г. - Parachovirus PCR (ликвор)

Имунокомпрометирани – CMV PCR, HHV6/7 PCR, HIV PCR (ликвор); *Cryptosporidium* антиген; серология за *Toxoplasma gondii* и /или PCR; тест за МТВ и за микози, за Западно нилски енцефалитен вирус (WNV)

Географски фактори – Европа – Вирус на кърлежовия енцефалит (серология); Южна Европа – тестване за WNV, Toscana virus; Африка: малария, трипанозомияза (кръв/ликвор, серология в серум и ликвор), денга; Азия –

тестване за Японски енцефалит, денга, малария, Nipah вирус (серология от серум и ликвор, PCR, имунохистохимия, вирусно изолиране); Северна Америка – тестване за ARBO-вирус (WNV, Powassan, La Crosse, Източен конски енцефалит), Лаймска болест (серум ELISA и Western blot); Австралия – тестване за Murray Valley енцефалит, Kunjin virus, Australian Bat Lyssavirus (ABLV);

Сезонност и контакти: Лято: ARBO вирус – кърлежови енцефалити; Кърлежи – тестване за кърлежов енцефалит; Komku (ликвор)-Bartonella антитела (серум), очно изследване; Ухапване от животни/тестване за бяс; Плуване в топли басейни или риносинусит – *Naegleria fowleri* (ликвор и PCR)

Специфични белези и синдроми

- **Абнормно поведение (нововъзникнала възбуда, агресия), психози, епилептични припадъци, двигателни разстройства** – анти-NMDAR антитела (серум и ликвор), IgG index; бяс.
- **Поведенчески промени, последващи миоклонични спазми:** тестване на серум и ликвор за морбилни антитела, IgG
- **Везикуларен обрив** – VZV PCR от ликвор, VZV IgG и IgM от серум
- **Бързо декомпенсиране (особено при ухапване от животни)** – изследване за бяс
- **Респираторни синдроми** – Rø графия на бял дроб; серология за *Mycoplasma pneumoniae* и гърлен секрет – PCR, (PCR от ликвор); тестване за респираторни вируси
- **Остра вяла парализа** – тестване за ентеровирус 71, ARBO virus и за бяс.
- **Паркинсонов синдром** – тестване за ARBO virus; серология за *Toxoplasma*
- **Изразени лимбични синдроми** – изследване за аутоимунен енцефалит; HHV6/7 PCR (ликвор)

Лабораторни изследвания

- **При EBV серология и остра инфекция** – за EBV PCR (ликвор)
- **Повишени трансаминази** – серология за *Rickettsia* и кърлежов енцефалит
- **Ликворен протеин** >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, или лимфоцитна плеоцитоза с подостро начало – тестване за туберкулозен микобактерий и микози; *Balamuthia mandrillaris*
- **Ликворен протеин** >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, и неутрофилно предоминиране с остро начало на симптомите и скоростен прием на антибиотици – ликворна PCR за *S. pneumoniae* and *N. meningitides*
- **Ликворна еозинофилия** – тестване за туберкулозен микобактерий, микози; *Baylisascaris procyonis* антитела (серум и ликвор); *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*
- **Ликворна плеоцитоза** – тестване за МТВ и микози; *Baylisascaris procyonis* антитела (серум); *Angiostrongylus cantonensis* и *Gnathostoma spinigerum*
- **Еритроцити в ликвор** – тестване за *Naegleria fowleri*
- **Ликворна хипонатриемия** – тест за туберкулозен микобактерий
- ***Mycoplasma pneumoniae* серология или от гърлен секрет PCR позитивна** – за *Mycoplasma pneumoniae* PCR в ликвор
- **Морбилноз вирус** – изследвания за субакутен склерозиращ паненцефалит (SSPE)

При невроизобразяващи находки в следните анатомични зони са препоръчителни допълнителни изследвания:

- **Фронтален дял** – тестване за *Naegleria fowleri* (ликвор и PCR)
- **Темпорален дял** – HHV6/7 PCR в ликвор
- **Базални ганглии и/или таламус** – тестване за респираторен вирус; ARBO virus и MTB
- **Мозъчен ствол** – тестване за респираторен вирус, ARBO вирус, MTB, *Listeria* PCR; *Brucella* антитела (серум)
- **Малък мозък** – VZV PCR от ликвор CSF (ликворни IgG и IgM); VZV IgG и IgM в серум; EBV PCR (ликвор) и серология

При следните невроизобразяващи находки са препоръчителни допълнителни изследвания:

- **Дифузен мозъчен оток** – тестване за респираторни вируси
- **Огнищни лезии с или без периферно усилване** с тестване за MBT и за микози; *Balamuthia mandrillaris* и *Acanthamoeba*, серология за *Toxoplasma gondii*
- **Хидроцефалия и /или базално менингеално усилване** – тестване за MTB микози; *Balamuthia mandrillaris*; хеморагичен инфаркт – тестване за MTB микози, респираторни вируси;
- **Лезии в бялото вещество** – олигоклоналност, IgG индекс, Лаймска болест (серум за ELISA и Western blot); *Brucella* (серология и ликвор);

Диагностичен алгоритъм за начална оценка на енцефалит при деца

Рутинни изследвания:

- **Ликвор:** 5 ml за изследване на брой клетки (левкоцити с диференциално броене, еритроцити); протеин; глюкоза, микробиологично изследване; HSV1 и 2 PCR, а при позитивен тест – ликворни HSV IgG и IgM; VZVPCR, при позитивен тест – ликворни VZV IgG и IgM; Enterovirus PCR; поне 2 ml се съхраняват при -20°C за други изследвания.
 - **Серум:** ППК, серология за EBV (VCA IgG и IgM и EBNA IgG); *Mycoplasma pneumoniae* IgM и IgG; съхранява се серум при -20°C за следващи изследвания
 - **Образни изследвания:** Невроизобразяващи (МРТ се предпочита пред КТ); R₀ графия на бял гроб или КТ
 - **Неврофизиология:** ЕЕГ
 - **Други изследвания:** *Mycoplasma pneumoniae* – PCR от гърлен секрет; Enterovirus – PCR и или култура от гърлен секрет и изпражнения; серология за *B. Burgdorferi* при анамнеза за предшестващо ухапване от кърлеж
 - **Индивидуални фактори:** Възраст <3 г. Parechovirus PCR (ликвор); **Имунокомпрометирани** – CMV PCR, HHV6/7 PCR, HIV PCR (ликвор); *Cryptococcus* антиген; серология за *Toxoplasma gondii* и /или PCR; тест за MTB и за микози, за Западно Нилски енцефалит.
 - **Сезонности контакти:** Лято: ARBO virus – кърлежов енцефалит; Кърлежи – тестване за кърлежов енцефалит; Котки – *Bartonella* антитела, очно изследване; Ухапване от животни – за бяс; Плуване в топли басейни или риносинусит – *Naegleria fowleri* (ликвор и PCR); Зима: Гривен енцефалит или грип асоциирана енцефалопатия
- Специфични белези и синдроми:**
- Абнормно поведение (нововъзникнала възбуда, агресия), психози, епилептични припадъци, двигателни

разстройства – анти-NMDAR антитела (серум и ликвор), IgG index; бяс.

- Поведенчески промени, последващи миоклонии: серум и ликвор за морбилни антитела, IgG
- Везикуларен обрив – VZV PCR от ликвор, VZV IgG и IgM от серум
- Бързо декомпенсиране (особено при ухапване от животни) – изследване за бяс
- Респираторни синдроми – R₀ графия на бял гроб; серология за *Mycoplasma pneumoniae* и гърлен секрет – PCR, (PCR от ликвор); тестване за респираторни вируси
- Остра вяла парализа – тестване за ентеровируси, ARBO virus и за бяс.
- Паркинсонов синдром – тестване за ARBO virus; серология за *Toxoplasma*
- Изразени лимбични синдроми – изследване за аутоимунен енцефалит; HHV6/7 PCR (ликвор)

Лабораторни изследвания

- При EBV серология и остра инфекция – за EBV PCR (ликвор)
- Повишени трансаминази – серология за *Rickettsia* и кърлежов енцефалит
- Ликворен протеин >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, или лимфоцитна плеоцитоза с подостро начало – тестване за туберкулозен микобактерий и микози; *Balamuthia mandrillaris*
- Ликворен протеин >1 g/L, ликворна глюкоза <2/3 периферна глюкоза, и неутрофилно преобладаване с остро начало на симптомите и скорошен прием на антибиотици – ликворна PCR за *S. pneumoniae* and *N. meningitidis*
- Ликворна еозинофилия – тестване за туберкулозен микобактерий, микози; *Baylisascaris procyonis* антитела (серум и ликвор); *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*
- Ликворна плеоцитоза – тестване за туберкулозен микобактерий, и микози; *Baylisascaris procyonis* (серум); *Angiostrongylus cantonensis* и *Gnathostoma spinigerum*
- Еритроцити в ликвор – тестване за HSV, *Naegleria fowleri*
- Ликворна хипонатриемия – тест за туберкулозен микобактерий
- *Mycoplasma pneumoniae* серология или от гърлен секрет PCR позитивна – за *Mycoplasma pneumoniae* PCR в ликвор
- Морбилен вирус – изследвания за SSPE

При невроизобразяващи находки в следните анатомични зони са препоръчителни допълнителни изследвания:

- **Фронтален дял** – тестване за *Naegleria fowleri* (ликвор и PCR)
- **Темпорален дял** – human herpes virus (HHV1, 6, 7 PCR в ликвор)
- **Базални ганглии и/или таламус** – тестване за грип, респираторен вирус; ARBO вирус и туберкулозен микобактерий
- **Мозъчен ствол** – тестване за респираторен вирус, ARBO virus, туберкулозен микобактерий, *Listeria* PCR; *Brucella* антитела (серум)
- **Малък мозък** – VZV PCR от ликвор CSF (ликворни IgG и IgM); VZV IgG и IgM в серум; EBV PCR (ликвор) и серология

При следните невроизобразяващи находки са препоръчителни допълнителни изследвания:

- Дифузен мозъчен оток – тестване за респираторни вируси в смив или секрет от ГДП
- Огнестни лезии с или без периферно усилване – тестване за туберкулозен микобактерий и за микози; *Balamuthia mandrillaris* и *Acanthamoeba*, серология за *Toxoplasma gondii*
- Хидроцефалия и /или базално менингеално усилване – тестване за туберкулозен микобактерий, микози, *Balamuthia mandrillaris*;
- Хеморагичен инфаркт – тестване за туберкулозен микобактерий, микози, респираторни вируси
- Лезии в бялото вещество – олигоклоналност, IgG индекс, Лаймска болест (серум за ELISA и Western blot); *Brucella* (серология и ликвор);

Лечение на острите вирусни менингоенцефалити

HSV менингоенцефалит и миелит: Acyclovir 30 mg/kg гн. (10 mg/kg на 8 часа в продължение на 14 - 21 дни i.v. в 100 ml физиологичен р-р, а при деца до 60 mg/kg гн (20 mg/kg на всеки 8 часа) за 21 дни.

VZV менингоенцефалит и миелит: Acyclovir 60 mg/kg/дневно.

EBV менингоенцефалит и миелит: Acyclovir 30 mg/kg/гн (10 mg/kg) на 8 часа в продължение на 14 дни i.v. в 100 ml физиологичен р-р.

Лечение на острите и хронични спирохетни менингити, менингоенцефалити и енцефаломиели

Остър лимфоцитен менингоенцефалит и миелит в стадий II на невроборелио

Ceftriaxone 2 g за 24 ч. i.v. в продължение на 14 дни

Cefotaxime 3 x 2 g i.v. за 14 дни

Penicillin 4 x 5 000 000 ME за 14 дни

Хроничен енцефалит или енцефаломиелит в стадий III на невроборелио

Провежда се същата схема на лечение както при острия

Асимптоматен менингит при неврулес

Penicillin 4 x 6 000 000 i.v. в продължение на 14 дни.

Лечение на подостри и хронични микотични менингити и менингоенцефалити

Cryptococcus neoformans менингоенцефалит

• Amphotericin B до обща доза 1500-2000 mg + flucytosine перорално 150 mg/kg гн. в 3 или 4 приема в продължение на 14-20 дни

• Amphotericin B се назначава след тест-доза за поносимост от 0,2 mg/kg/24 ч. в 500 ml 5% глюкоза в инфузия за 4-6 часа, като в следващите дни дозата се увеличава с 0,2 mg/kg до 1 mg/kg/24 ч.

Кандидозен менингоенцефалит

• *имунокомпетентни болни:* Amphotericin B + flucytosine както при крупнокочов менингит.

• *имунокомпрометирани болни:* fluconazole в начална доза 400 mg гн. в продължение на 8 дни.

Аспергилоза

• Amphotericin B + flucytosine, както при крупнокочовия менингоенцефалит.

Лечение на подострите и хронични паразитни менингоенцефалити

Цистицеркозен менингоенцефалит

• Praziquantel 50 mg/kg/24 ч. гн. 15-30 дни.

Токсоплазмен менингоенцефалит

• Spiramycin 3 g и комбинацията pyrimethamine 25 mg и sulfadiazine 2-4 mg дневно за 3-4 седмици.

Алгоритъм за диагностика и лечение на острите енцефалити и енцефалопатии

• **Действия на общопрактикуващия лекар:** При Г°, изява на менингеален синдром (главоболие, повръщане, вратна стегнатост), епилептични припадъци, огнишна неврологична симптоматика, количествени и/или качествени нарушения на съзнанието: спешна консултация с инфекционист, невролог/детски невролог и хоспитализация в инфекциозно/неврологично/ интензивно отделение за диагностициране на невроинфекция (енцефалит, вирус индуцирана енцефалопатия), мониториране на виталните функции.

• **Провеждане на: ликворни изследвания** (протеин, клетки, електрофореза, имуноглобулини), серологични изследвания от ликвор и серум, микробиологични изследвания, невроизобразяващи изследвания.

• Мониториране на витални функции. Специфично антивирусно лечение при herpes simplex енцефалит, varicella-zoster вирусните енцефалити (Acyclovir i.v. 30 mg/kg гн. (8 mg/kg на всеки 8 часа) за 14 дни, при деца до 60 mg/kg гн. (20 mg/kg на всеки 8 часа) 21 дни. Симптоматично лечение на фебрилитета, мозъчния оток и епилептичните припадъци, водно-солева реанимация, профилактика на декубитусите, дълбоките венозни тромбози, аспирационната пневмония и мускулните контрактури.

II. Автоимунни енцефалити

Етиология и патогенеза. Автоимунните енцефалити, описани през 1968 г. като „паранеопластични неврологични синдроми“ са типизирани през последните 10 г., като към 2017 г. са описани 22 автоантитела към невронни и глиялни клетъчни структури в нервната система. Те се различават от острите енцефалити етиопатогенетично и клинично. Според етиологията се разделят на идиопатични, постинфекциозни (вирусни, бактериални), паранеопластични и с вероятна генетична предиспозиция. Патогенетично е налице автоимунно блокиране в ЦНС на антигени основно на волтажно-зависими йонни канали или рецептори на пресинаптично или постсинаптично ниво от антинеуронални или антиглиялни антитела при паранеопластични, а в детската възраст по-често при непаранеопластични неврологични синдроми. **Антинеуронните антитела** са насочени към **интрацелуларни протеини:** анти-Hu, анти-Mu, анти-глутамат декрбоксилазни (GAD 65), или протеини от клетъчната повърхност или синапсите **антисинаптични:** N-methyl D-aspartat рецепторни (анти-NMDAR), AMPA рецепторни, анти-GABAB рецепторни, анти-GABA_A рецепторни, анти-глутаматни (mGlu5), анти-допамин 2 -рецепторни (анти-D2), **срещу канали и мембранно-свързани:** anti-leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) или калиево-йонни канални антитела (VGKC), контактин асоцииран протеин 2 (CASPR2), гуанингуил- пептидаза-подобен протеин-6 (DPPX), анти-миелин олигодендроцитен гликопротеин (анти-MOG), анти-акуарин 4 (анти-AQP4), анти-GQ1I, анти-глицин рецепторни антитела (**Анти-GlyR α1**).

Най-често автоантителата са насочени към **клетъчно повърхностни и синаптични протеини** с основна критична роля в синаптичната трансмисия и пластичност, каквито са NMDA рецепторите, AMPA рецепторите, GABA_B и глициновите рецептори. Патогенетично намаляването на NMDA рецепторите в инхибиторните GABA-ергични неврони и глутаминергичните синапси при

чинява различни нива на дезинхибиция на възбудните пътища и екстрацелуларния глутамат с изява на фронтостриарни синдроми (психози, кататония, мутизъм, ригидност и дистония), а дезинхибицията на мозъчностволовите структури води до неволеви движения, дизкинези и нарушения на медуло-понтинните дихателни структури с дихателна дисфункция. Автоантителата към LGI1 (VGKC) и CASPR2, които са част от трансинаптичен комплекс и невронни адхезионни молекули, увреждат настройването на синаптичната трансмисия и нервната възбудимост.

Автоимунните енцефалити с антитела срещу **интрацелуларни антигени** са паранеопластични и се срещат в средната или старческата възраст – антитела към Hu, Ma2, Ri, CRMP5 и amphiphysin, като при около 70% от случаите диагностицирането им предшества диагностицирането на тумора. В тези случаи се установява лимбичен енцефалит или енцефаломиелит, а пациенти с анти-Hu антитела развиват коров енцефалит и epilepsy partialis continua. Пациенти с анти-Ma2 антитела развиват предимно мозъчно-стволови симптоми с погледна и лицева пареза. Пациенти с лимбичен енцефалит, със или без епилептични припадъци могат да имат анти-GAD 65 антитела, които рядко са при тумори, но са асоциирани и с малкомозъчна дегенерация, stiff-person syndrome, гуабет I тип, пернициозна анемия. GAD65 антителата могат да са налични заедно с други антитела като AMPAR, GABA_BR или GABA_AR, поради което всички пациенти с енцефалит или припадъци с анти GAD65 антитела трябва да се изследват и за други антитела към клетъчно-повърхностни протеини.

Клиника. Автоимунните енцефалити клинично проявяват монофазно, мултифазно или най-често с хронично прогресиращо. Характерна е *комбинация от неврологични и психиатрични синдроми*: разстройства на съня (летаргия, инверсия на съня), когнитивни нарушения, амнезия, много често с епилепсии с терапевтична резистентност, миоклонии, миокимия, мутизъм, екстрапирамидни синдроми (паркинсонизъм, окулогирни кризи, хорей, дистонии и дискинезии), атаксия; кататония, промени в настро-

ението и в поведението, обсесии и компулсии, анорексия или булимия, тревожност, депресии, психози (Таблица 7, 8). Диагностицират се чрез доказване на антитела в ликвора и серума, в част от случаите и ликворна плеоцитоза или олигоклоналност. В някои случаи при МРТ изследване се виждат фокални лезии в главния и/или в гръбначния мозък. Диагнозата на автоимунните енцефалити е трудна тъй като при 14% не се доказват антитела, в зависимост от вида, от стадия на заболяването и от изследващата лаборатория, а не винаги се установяват МРТ лезии в главния и гръбначен мозък.

Клиничната картина на „лимбичен енцефалит“ може да се дължи на различни антитела, а едно антитяло може да предизвика различни неврологични синдроми. Примери за това са анти-GAD-антителата, които освен паранеопластичен и непаранеопластичен лимбичен енцефалит предизвикват и stiff-person syndrome (SPS) и вариантите му, вкл. прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM), хиперекмплексия, парциална епилепсия, церебеларна атаксия; анти-GlyR α1 антителата причиняват SPS и вариантите му, PERM и хиперекмплексия. При един болен могат да се открият няколко типа антитела, а е възможно и припокриване на клиника на анти-NMDAR енцефалит с демиелинизираци заболявания с анти-AQP4 и анти-MOG антитела.

Изработени са **алгоритми и критерии** за диагностицирането на възможен автоимунен енцефалит, на сигурен автоимунен лимбичен енцефалит, на анти-NMDAR енцефалит (сигурен и възможен), на сигурен остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), на енцефалопатия на Hashimoto, на ствол енцефалит на Bickerstaff и на вероятни автоимунни енцефалити с негативни анти имунни антитела. При съчетание на неврологични и психиатрични симптоми се обсъжда **възможен автоимунен енцефалит при наличие на 3 диагностични критерия**:

1. Подостро начало (бърза прогресия под 3 месеца)
 - Или дефицит на работна памет /загуба на краткосрочна памет
 - Увреден ментален статус или психични симптоми

Таблица 7. Антигени и клинична характеристика на автоимунните енцефалити

Антигени	Клинични особености	Възраст (г.)	Пол (ж:м)	Тумор/ честота
NMDA R	Продромален синдром; Психиатрични с-ми, гърчове амнезия, екстрапирамиден синдром, автономно разстройство с хиповентилация	0.6–85 (ср.21)	4:1	Възрастово зависими овариални тератоми-10–50%
LGI1	Лимбичен енцефалит, епилептични припадъци	30–80 (ср. 60)	1:2	Тимом, тиреоиден,белодробен, бъбречен - под 10%
CASPR2	Могвал синдром, невромиотония, лимбичен енцефалит (по-рядко)	46–77 (ср. 60)	1:4	Тимом-0–40%
AMPA R (GluR)	Лимбичен енцефалит, епилептични припадъци	38–87 (ср. 60)	9:1	Белодробен, на гърдата, тимус, до 70% за всички
GABA(b) R	Лимбичен енцефалит, епилептични припадъци	16–77 (ср. 62)	2:3	Дребноклетъчен белодробен карцином - 50% при възрастни
GABA(a) R	Резистентни епилептични припадъци, епилептичен статус	3–63 (ср.22)	1:5	Тимом - 1 от 6 случаи
Glycine R 1	PERM, лимбичен енцефалит, stiff person синдром, хиперекмплексия	1–75 (ср.49)	Възрастни 6:5 деца 4:0	Тимом (най-често), лимфом, на гърдата
mGluR5	Лимбичен енцефалит (Orphelia синдром), миоклонус	15–46	1:1	Hodgkin Лимфома - 3/3
DPPX	Енцефалит, свръхвъзбудимост, хиперекмплексия, хиперкинези, двигателни разстройства, гърчове, PERM	15–76	1:2	Не са описани
DR2	Енцефалит на базалните ядра, двигателни разстройства, психиатрична симптоматика	1,6–15 (ср. 5,5)	1:1	Не са описани

Таблица 8. Клинични особености и отговор към лечение при автоимунните енцефалити с интрацелуларни или клетъчно повърхностни антители

Антиген	Неврологични симптоми	Възраст, пол, тумори, отговор към имунотерапия
Интрацелуларни антигени		
Hu (ANNA 1)	Енцефаломиелит, PCD, стволлов енцефалит, фокален коров енцефалит, лимбичен енцефалит	Главно възрастни, 96–98% при тумори, главно SCLC (Hu, CV2, amphiphysin, Ri), тимомы (CRMP5), гърда (amphiphysin, Ri, Yo), яйчници (Yo, Ri), тестиси (Ma2) Ограничен отговор към имунотерапия и лечение на туморите.
CRMP5	Енцефаломиелит, хорей, PCD, лимбичен енцефалит	
Amphiphysin	Stiff-person syndrome, миелопатия, миоклонус, енцефаломиелит	
Ri (ANNA 2)	Стволлов енцефалит, opsoclonus myoclonus	
Ma2	Диенцефален енцефалит, лимбичен енцефалит, стволлов енцефалит	
GAD65	Атаксия, stiff person синдром, епилепсия	Възрастни, <10% тумори, Ограничен отговор към имунотерапия
Невронно повърхностни антигени		
NMDAR рецептор (NR1 субединица)	Психиатрични с-ми, дисфазии, абнормни движения, пристъпи, количествени нарушения на съзнанието, автономна нестабилност	Деца (40%) и юноши (ср. 19 г.), 80% момичета. Тумори в зависимост от възрастта, пола, расата (9–55%), главно овариални тератоми 80% добър отговор към имунотерапия
GABA_AR	Високи титри в серум и ликвор: резистентни припадъци или епилептичен статус. Ниски титри в серум: широк спектър с-ми гърчове, stiff person syndrome, opsoclonus myoclonus синдром	Ограничен опит, 39% при деца; неясна връзка с тумори (някои пациенти с тимомы). Тежки увреди при 2/6 с висок титър и с летален изход, но други 4 с добър отговор към имунотерапия
AMPA (Glu R1/2 субединица)	Класически лимбичен енцефалит. Ранни епилептични припадъци (GABABR), психиатрични синдроми (AMPA), хипонатриемия и кратки тонично-клонични пристъпи (LGI1)	Възрастни (ср. 62 г., 50% жени) 60% дребноклетъчен белодробен карцином; добър ефект от имунотерапия
		Възрастни (ср. 80 г., 90% жени) 70% тумори (бял дроб, гърда, тимус); добър отговор към имунотерапия
LGI1		Възрастни (ср. 60 г., 65% мъже) <10% тумори (тимомы)
CASPR2	Синдром на Morvan, енцефалит, периферонервна свръхвъзбудимост	Възрастни (ср. 60 г., предимно мъже) ограничен опит, ~30% тимомы
DPPX	Дифузен енцефалит, продромална профузна диария. Психиатрични синдроми, тремор, миоклонус, атаксия, нистагъм, хиперекплексия	Възрастни, ограничен опит, без тумори, отговор към имунотерапия

2. Нови огнищни ЦНС лезии

- Епилептични припадъци, не обяснени с предхождаща епилепсия
- Ликворна плеоцитоза (левкоцити над $5.10^6/L$)
- МРТ лезии, насочващи към енцефалит

3. Изключени други причини

Съобразно клиниката се препоръчва целенасочено изследване за анти-NMDAR, анти-GABAB, анти- GAD65 антители и последващо търсене на други по-редки антители, както и съхраняване на ликвор за други изследвания.

Основните клинични видове автоимунни енцефалити са анти-NMDAR, лимбичните, stiff-person синдром (SPS) и варианти, вкл. прогресиращ енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM), dōramine (пост-стрептококов) автоимунен енцефалит, neuromyelitis optica (анти-AQP4) и анти-MOG асоцииран енцефаломиелит, стволлов енцефалит на Bickerstaff, енцефалит на Rasmussen, opsoclonus-myoclonus, енцефалопатия на Hashimoto.

II.1. Анти-NMDAR енцефалитите са най-честите след ADEM при децата и протичат с начално главоболие, температура, гастроинтестинални или респираторни прояви (хиповентилация), а в следващите 2 седмици се изясняват нарушения на съня (инсомния), тревожност, психози (халюцинации, делир, възбуда, мания), поведенчески нарушения с дефицит на внимание, паметови нарушения, епилептични припадъци с терапевтична резистентност до епилептичен статус, екстрапирами-

ген синдром (дискинезии, дистонии, двигателни стереотипии), окулогирни кризи, кататония, мутизъм. При децата до 12 г. водещи са поведенческите отклонения, епилептичните припадъци и двигателните нарушения (екстрапирамидна симптоматика), а над 12 г. поведенческите нарушения и фокалните епилептични пристъпи. Изолирани са анти-NMDAR антители, glutamate NR1 при тератом, вкл. в юношеска възраст. МРТ визуализира хиперинтензности при T₂ и FLAIR лезии в хипокамните, мозъчната кора на главния и малкия мозък, фронтно базално, в insula, базалните ганглии, мозъчния ствол и рядко в гръбначния мозък при около 50% от пациентите. След прекаран HSV енцефалит са описани и случаи на анти-NMDAR енцефалити. Сравненията между деца и възрастни с автоимунен NMDAR енцефалит, развил се след HSV енцефалит установяват, че при децата наличието на двигателни разстройства помагат за клиничното различаване от рецидив на HSV енцефалит. Анти-NMDAR енцефалитът се характеризира с по-чести двигателни разстройства в сравнение с HSE (75% срещу 2,5%) и по-нисък % епилепсия (30% срещу 70%). В сравнение с възрастните при децата е по-кратка латентността между HSE и анти-NMDAR енцефалит (средно 24 дни в сравнение 40,5 дни при възрастните); при анти-NMDAR енцефалита при децата се наблюдават по-често двигателни нарушения (86,7% срещу 40% при възрастните) и по-рядко психиатрични синдроми (41,9% деца с/у 90,0% възрастни); а протичането е по-тежко.

Диагностични критерии при анти-NMDAR автоимунен енцефалит

I. Вероятен анти-NMDAR енцефалит

Диагностицира се при наличие на 3 групи симптоми:

1. Бързо начало (под 3 месеца) и поне 4 от 6 групи симптоми:

- Абнормно (психиатрично) поведение или когнитивна дисфункция
- Речева дисфункция - забавена, обедняла, мутизъм
- Гърчове
- Двигателни разстройства, дискинезии, ригидност, абнормна поза
- Промени в съзнанието
- Автономна дисфункция или централна хиповентилация

2. Поне 1 от следните лабораторни резултати:

- Абнормна ЕЕГ (фокална или дифузно забавена, дезорганизирана епилептична активност или изобилие от делта вълни)
- Ликворна плеоцитоза или олигоклоналност

3. Изключени други възможни причини

- Диагнозата е на основание на 3 от горните симптоми

- Наличие на тератом

II. Сигурен анти-NMDAR енцефалит

- Диагноза при 1 или повече от 6 групи симптоми IgG anti-GluN1 антитела, след изключване на други причини

Диференциалната диагноза при децата с anti-NMDAR енцефалит е широка и включва наличието на вирусен енцефалит, новодиагностицирана психоза, лимбичен енцефалит, прием на лекарства, невролептичен малигнен синдром (NMS), летаргичен енцефалит, дезинтегративни разстройства в детска възраст/аутизъм с късно начало, синдром на Kleine-Levin, вродени дефекти в метаболизма и редица заболявания с разстройства в моноаминните невротрансмитери (Таблица 9)

Прогнозата при NMDAR енцефалит е относително добра, като при 53% при имуномодулираща терапия настъпва подобрение за около 4 седмици, при 81% - частично или пълно възстановяване или подобрение в първите 14 месеца, но 12% от пациентите с подобрение имат рецидив през първите 2 г.

II.2. Лимбичен енцефалит. Съчетава епилептичен синдром с когнитивни и поведенчески нарушения, най-често паранеопластичен (карцином на белия дроб, гърдата, овариален или тестикуларен, по рядко при невробластом, лимфом на Hodgkin, и левкемия в детска възраст). Установени са паранеопластични антитела към интрацелуларни протеини (анти-Hu/ANNA-1, анти-Ri/ANNA-2, анти-CV2/CRMP5 и анти-Ma2/Ta) и различни антитела срещу невронни протеини (анти- Hu, анти- Ma2, анти-GAD65) и рецепторни, антитела (срещу VGKC, анти-mGluR5, Анти - AMPA рецептор). Възможно е наличие едновременно с анти-GAD65 и VGKC антитела. Протича с когнитивни увреди, дезориентация, тревожност, обсееси и компулсии, епилептични припадъци с произход от темпоралния дял. Анти - AMPA рецепторен енцефалит, протича с клиника на бързо прогресиращ лимбичен енцефалит.

Диагностични критерии при сигурен лимбичен автоимунен енцефалит. Диагностицира се при 4 критерия:

1. Подостро начало (бърза прогресия под 3 месеца) или дефицит на работната памет /загуба на краткосрочна

Таблица 9. Диференциална диагноза при анти-NMDAR енцефалит

Заболяване	Клинични особености
Вирусни енцефалити	Остро развитие на неврологичен дефицит, ликвор с плеоцитоза, фебрилитет. Психозите и дискинезията са характерни за анти-NMDAR енцефалити
Новодиагностицирана психоза	При анти-NMDAR енцефалити – изява и на огнищна неврологична симптоматика
Лекарства	Острото развитие на личностови и поведенчески разстройства у млади хора е възможно свързано със засягане на допаминергични пътища (ригидност, дистония, орофациални движения) и лекарства (ketamine, phencyclidine). Необходим е токсикологичен анализ
Невролептичен малигнен синдром (NMS)	Нарушено съзнание, епизоди на ригидност, хипертермия, автоимунни нарушения са възможно свързани с NMS. Наличието на дискинезии и кататония насочва към анти-NMDAR енцефалит
Лимбичен енцефалит	При лимбичен енцефалит няма дискинезии и централна хиповентилация; МРТ абнормностите в медиялните темпорални дялове, лимбичната система и базалните ганглии и ЕЕГ епилептична и бавновълнова активност в темпорални дялове
Летаргичен енцефалит	Поне 3 от: симптоми за засягане на базалните ганглии; окулогирни кризи; офталмоплегия; обсеесивно-компулсивно поведение; акинетичен мутизъм; централни дишателни нарушения; сомнолентност и/или сънна инверсия. Около 50% от диагностицираните с „летаргичен хиперкинетичен енцефалит“ са с анти-NMDAR енцефалит
Дезинтегративни разстройства в детска възраст	Децата с анти-NMDAR енцефалит и дезинтегративно разстройство често са с когнитивен регрес, бърза увреда на речевите функции, аутистични прояви и гърчове. При анти-NMDAR има подобрене от имуноотерапия Синдром на Kleine-LevinТипичните за синдром на Kleine-Levin хиперсомния, компулсивна хиперфагия, хиперсексуалност, апатия, инфантилно поведение, са възможни при анти-NMDAR енцефалит
Вродени дефекти в метаболизма	Глутарова ацидурия тип I, метилглутаконова ацидурия, креатин транспортен дефицит, митохондриални болести (Leigh syndrome), болест на Wilson, на Hallervorden-Spatz и синдром на Lesch-Nyhan могат да протичат с остра или подостра енцефалопатия с екстрапирамиден синдром
Разстройства в моноаминните невротрансмитери	Дефицит на допамин и серотонин могат да причинят енцефалопатия, епилепсия, пирамидни и екстрапирамидни симптоми. За диагноза са необходими ликворно изследване за ниво на невротрансмитери.

памет

- Епилептични припадъци или психични симптоми, насочващи към включване на лимбичната система
- 2. Двустранни мозъчни T₂-лезии в МРТ, ограничени в медиялните части на темпоралните дялове

3. Поне едно от следните:

- Ликворна плеоцитоза (левкоцити над 5.10⁶/L)
- ЕЕГ с епилептична или бавна острие-бавна вълнова активност в темпоралните дялове

4. Ликворна плеоцитоза (левкоцити над 5.10⁶ L)

Клинично са характеризирани автоимунни лимбични енцефалити, предизвикани от различни антитела, но същите антитела могат да предизвикат и друга клинична изява:

Енцефалити с антитела към VGKC, верифицирани в последните години като анти-LGII и анти-CASPR2, протичат с 2 различни клинични синдрома: Анти-LGII-асоцииран енцефалит, протичащ като лимбичен енцефалит с паметови увреди, нарушено съзнание, неконвулсивен епи-

Таблица 10. Диференциална диагноза на лимбичните енцефалити

	HSV-1 енцефалит	HHV6	VZV	SLE	Синдром на Sjogren	PACNS (първичен ангиит на ЦНС)
Клиничен синдром	Гърчове, главоболие, личностни промени, промени в съзнанието, T°	Промен в съзнанието, възбуда, ажитация, краткотрайна загуба на памет, гърчове, тремор, атаксия, фокални белези, главоболие, T°	Главоболие, промени в съзнанието, T°, менингеален с-м (20–30 %). Гърчове (рядко), обрив в 50%	Тревожност, разстройство в поведението, психоза, гърчове, главоболие	Гърчове, менингеален с-м, когнитивна дисфункция, пирамидни увреди	Главоболие, когнитивна дисфункция, фокални промени
MPT: двустранно темпоромезиални T ₂ /FLAIR хиперинтензности	Много честити - 90 %	Честити	От 40–70 %	Много рядки	Много рядки	Много рядки
Ликвор	Плеоцитоза, умерено повишен протеин. Еритроцити - често	Лимфоцитна плеоцитоза, умерено повишен протеин	Плеоцитоза, умерено повишен протеин. Еритроцити - рядко	Понякога повишен протеин, плеоцитоза - рядко	Плеоцитоза, повишен протеин.	Плеоцитоза, повишен протеин
ЕЕГ	80% абнормна, пароксизми от острия, остри вълни. Темпорално двустранно дву- и трифазни вълни и периодични латерализирани разряди	Дифузно бавни по-рядко острия и остри вълни	Пароксизми от острия, остри вълни.	Дифузно забавяне, острия и остри вълни	Дифузно забавяне, острия и остри вълни	Фокално и дифузно забавяне
Диагностични тестове и различия	HSV-PCR в ликвор, гърчовете са много честити	HHV6-PCR in CSF в ликвор Имунокомпрометиранни пациенти	VZV-PCR в ликвор Herpes zoster обрив-50% Имунокомпрометирани пациенти	Анти DNA-антитела	SS-A, SS-B антитела, биопсия на слюнчена жлеза	Биопсия, Ангиография
Терапия	Acyclovir, Чест огнищен неврологичен дефицит, висока смъртност	Foscarnet, cidofovir, ganciclovir	Acyclovir, Чест огнищен неврологичен дефицит	Кортикостероиди, azathioprine, cyclophosphamide, rituximab	Кортикостероиди, имуносупресанти	Кортикостероиди, cyclophosphamide

лепичен статус; *анти-CASPR2 енцефалит* по-рядко протича като лимбичен енцефалит и по-често с невромитония и автономни увреди, енцефалопатия.

Анти GABA_B рецепторен енцефалит освен с клиника на лимбичен енцефалит и атаксия се обсъжда и при „опсоклонус-миоклонус“ синдрома.

Анти GABA_A рецепторен енцефалит е описан вкл. при деца с енцефалопатия, прогресираща епилепсия до терапевтична резистентност и е с добър ефект от имунна терапия.

Автоимунните енцефалити с анти-GAD 65 се причиняват от блокиране на пресинаптичния синтез на гама-аминомаслената киселина (GABA) и са с клинична изява освен на лимбичен енцефалит (непаранеопластичен или паранеопластичен), на атаксия, миоклонии, stiff-person синдром, PERM и терапевтично-резистентна фокална епилепсия.

II.3. Автоимунни постстрептококови неврологични синдроми. Протичат с дискинезии (моторни и вокални тикове, хорей); хиперактивност, обсеии и компулсии; хипотония, миокимия; атаксия; тревожност; епилепсия (вкл. мултифокален миоклонус); когнитивни увреди; агресия, булимия; разстройства на съня при анти-D₁, анти-D₂, анти-lyso-GM1, анти-Tubulin, CamKII антитела.

II.4. Болести на ЦНС и анти-AQP4 автоимунност. Оптичния невромиелит (Neuromyelitis optica) протича рецидивиращо с изяви на оптичен неврит, остър миелит, синдром на агеа postrema (хълцане, гагене, повръщане), остър стволосин синдром с офталмопареза, атаксия, симптоматична нарколепсия или остър диенцефален синдром.

Таблица 11. Клинични особености при пациенти с анти-GlyR антитела (n/%)

Първи синдроми и симптоми (n=45)	При максимална изразеност (n=30)	
Очевидна патология: пареза на нерви, поглед (птоза, диплопия, нистагъм, бавни сакадни движения)	18 (40%)	16 (53%)
Тригеминални, лицеви и булбарни увреди (дисфагия, дизартрия, трудно глътане, тризмус, лицеви парестезии)	21 (47%)	17 (57%)
Усилен startle рефлекс (спонтанен, от шум или гоним)	19 (42%)	17 (57%)
Походка /падания от скованост /ригидност /спазми	19 (42%)	24 (80%)
Парези на крайниците/пирамидни белези	10 (22%)	18 (60%)
Церебеларна атаксия (тяло, крайници)	6 (13%)	6 (20%)
Автономни увреди (хипер/хипохидроза, суха уста, бради/тахикардия, хипо/хипертензия, тазово-резервоарни нарушения, сексуална дисфункция)	13 (29%)	13 (43%)
Когнитивна увреда /енцефалопатия/ гърчове	16 (36%)	15 (50%)
Сетивни симптоми / болака	10 (22%)	14 (47%)
Дихателни разстройства, налагащи вентилация	8 (18%)	8 (27%)

Критерии за диагностициране са: разпространение на лезиите над 3 сегмента в гръбначния мозък, като мозъчните лезии не отговарят на множествена склероза; наличие на анти-AQP4IgG, но са възможни и анти-AQP4IgG негативни случаи, а са описани и случаи с анти-MOG антитела.

II.5. Stiff Person синдром (SPS), Stiff Person варианти като **SPS plus, атипичен SPS** или **stiff-limb синдром** протичат със свръхвъзбудимост, болка, мускулни крампи, спазми/скованост/ригидност на мускулите и усилен startle отговор при анти-GAD антитела над 100 (80%) или анти-GlyR1.

При прогресиращия енцефаломиелит с ригидност и миоклонус (PERM) освен startle феномени и мускулна ригидност се извършват и пирамидни белези, атаксия, нистагъм, очедвигателни увреди, тригеминална, лицеви и булбарни моторни увреди, когнитивни увреди, енцефалопатия, гърчове, разстройства на съня, автономни увреди с прогресиращ или пристъпно-ремитентен ход Установяват се анти GAD- и/или анти-GlyR1 (Таблица 11).

II.6. Енцефалит на Rasmussen. Характеризира се с прогресираща хемипареза, афазия, фокални моторни пристъпи до фокален моторен статус (epilepsia partialis continua) и прогресираща енохемисферна мозъчна атрофия Анти-GluR3 не са установени при всички случаи.

Диагностични критерии на енцефалит на Rasmussen, 2005 г.

A (всички 3)

1. **Клиника:** Фокални епилептични пристъпи (със или без epilepsia partialis continua) и енохемисферен коров дефицит

2. **ЕЕГ:** Енохемисферно забавена активност със или без епилептична активност и пристъпи с енохемисферно начало

3. **MPT:** Енохемисферна фокална корова атрофия и поне едно от следните:

- Хиперинтензни T₂/FLAIR сигнални промени в сивото или бяло мозъчно вещество
- Хиперинтензни сигнали или атрофия унислатерално в caput nuclei caudati

Или B (2 от 3)

1. **Клиника:** Epilepsia partialis continua или прогресивен* енохемисферен коров дефицит

2. **MPT:** Прогресивна* енохемисферна фокална кортикална атрофия

3. **Патология:** Т-клетъчен-енцефалит с активирана микроглия, типични, но не винаги, формиращи нодули и реактивирана астроглия; Многобройните паренхимни макрофаги, В клетки, плазматични клетки или вирусни включвания изключват диагнозата енцефалит на Rasmussen

Диференциална диагноза

Енохемисферни епилептични синдроми

- Корови дисплазии
- Хемимегаленцефалия
- Туберозна склероза
- Синдром на Sturge-Weber
- Инсулт
- ННЕ Синдром (Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy синдром)
- Тумор

Epilepsia partialis continua при метаболитни разстройства

- Захарен диабет
- Кетогенна или некетогенна хипергликемия

• Диабет тип 1 и anti-GAD-65 антитела

• Бъбречна или чернодробна енцефалопатия

Метаболитни или дегенеративни прогресивни неврологични заболявания

- MELAS или други митохондриопatii
- Синдром на Alpers
- Болест на Kufs
- Възпалителни или инфекциозни заболявания
- Мозъчен васкулит (например lupus erythematosus)
- Енохемисферен мозъчен васкулит, имитиращ енцефалит на Rasmussen
- Субакутен склерозиращ паненцефалит (SSPE) или друг подостър морбилиозен енцефалит със или без имунодефицит
- Паранеопластични синдроми
- Онконеврални антитела (анти-Hu)
- Руски пролетно-есенен менингоенцефалит
- Множествена склероза
- Болест на Creutzfeldt-Jakob
- HIV
- Болест на котешкото огръскване

Други: Проконвулсивни лекарствени средства (metrizamide, penicillin, или azlocillin-ceftaxim)

- Костномозъчна трансплантация
- Мозъчна глиоматоза

* *Необходими са поне 2 клинични изследвания или 2 MPT изследвания*

Лечение: Антиепилептични средства, завършило клинично проучване с tacrolimus и интравенозен имуноглобулин с подобен резултат, единични съобщения за подобрене от Natalizumab, Rituximab, Azathioprine.

II.7. Енцефалопатията на Hashimoto протича с дезориентация, психози, когнитивни нарушения, тремор, миоклонии, епилепсия при изолирани Анти-alpha-Enolase 1, Анти-Thyroglobulin, Анти-Thyroid Peroxidase, Анти-TSH рецепторни антитела. **Диагностични 6 критерии при енцефалопатията на Hashimoto**

1. Енцефалопатия с епилептични припадъци, миоклонии, халюцинации или инсулт-подобни епизоди.
2. Субклинични или данни за тиреоидно заболяване (най-често хипотиреоидизъм)
3. Мозъчна MPT – неспецифични абнормности
4. Серумни антитела срещу тироид-пероксидаза и thyroglobulin (но антитела имат и 13% от здравите контроли)
5. Липса на характеризирани невронни антитела в серум и ликвор
6. Изключване на други причини

II.8. Opsoclonus-myoclonus синдромът се наблюдава при деца - на средна възраст 20 месеца с възбудимост, атаксия, падания, миоклонии, тремор, говорни разстройства, opsoclonus (бързи хаотични очни движения), който може да липсва в началото. При 50% се установява тумор, най-често невробластом. В част от случаите са налице антитела срещу невронни протеини, анти-GABA_B, анти-alpha-enolase 1. Патогенетично е налице аутоимунен процес или възпаление в мозъчен ствол и малък мозък, но са налице и разстройства на съня, поведението и когнитивната. След подобренето остават когнитивни, речеви и поведенчески нарушения (агресия, obsesивно-компулсивно поведение, хиперактивност, дефицит на внимание). При 50% настъпват рецидиви най-често при инфекции.

II.9. Автоимунният ствол енцефалит на Bickerstaff

протича с офталмоплегия, атаксия и друга стволна симптоматика. **Диагностични критерии:**

Вероятен ствол енцефалит на Bickerstaff – при 2 от групите критерии:

1. Подостро начало (бърза прогресия за по-малко от 4 седмици) на следните симптоми:

- Увреда на съзнанието
- Двустранна външна офталмоплегия, атаксия
- 2. Изключени други възможни причини

Сигурен ствол енцефалит на Bickerstaff – при IgG и anti-GQ1b антитела, вкл. когато двустранната външна офталмоплегия не е пълна или атаксията не е сигурна или възстановяването е за около 12 седмици след началото.

При пациенти с разнообразни съчетания от неврологични и психиатрични синдроми, при които не са установени сигурни ликворни антитела, характерни MPT лезии или не могат да са свързани с гореописаните автоимунни енцефалити, може да се постави диагнозата „**Антитяло негативен, но възможен автоимунен енцефалит**“ при следните 4 диагностични критерия:

1. Бърза прогресия (под 3 месеца) на дефицит на работна памет (особено краткосрочна) увреден ментален статус, или психиатрични синдроми

2. Изключени синдроми за автоимунни енцефалити (типичен лимбичен енцефалит, ствол енцефалит на Bickerstaff, ADEM)

3. Липса на характерни антитела в серум и ликвор и поне 2 от следните критерии:

- MPT абнормности, насочващи към автоимунен енцефалит *
- Ликворна плеоцитоза, ликворно-специфична олигоклоналност, или повишен IgG индекс или и двете
- Мозъчна биопсия с възпалителни инфилтрати, изключени други заболявания (тумор)

4. Изключени други заболявания (митохондриалните и метаболитни разстройства могат да имат симетрични и асиметрични MPT абнормности и ликворни промени)

Основни различия между автоимунните енцефалити и острите енцефалити, важни за диференциалната диагноза:

Автоимунните енцефалити се срещат по-често при пациенти с добър имунитет, отколкото при увреден имунитет (22% срещу 3%).

Повечето пациенти с автоимунни енцефалити и HSE имат *епилептични припадъци*, а пациентите с енцефалити VZV енцефалит и туберкулозен менингоенцефалит рядко развиват припадъци.

Психоза, дисфазия, автономна нестабилност и абнормни движения са основна клинична изява на анти-NMDAR енцефалит. Повечето пациенти с инфекциозни енцефалити са с фебрилитет, но около 50% от автоимунните енцефалити също имат или развиват температура по време на заболяването;

Прогромални синдроми като главоболие или грипоподобни синдроми се срещат често при автоимунните енцефалити.

Ликворни промени - повечето автоимунни енцефалити се характеризират с лимфоцитна плеоцитоза в ликвора. Пациентите с вирусни и автоимунни енцефалити имат нормално ниво на глюкоза и нормални или повишени протеини, докато пациентите с бактериални и туберкулозни менингоенцефалити са с понижена ликворна глюкоза

MPT на мозъка е важна при ДД на енцефалитите, особено при лимбичните енцефалити. Повечето пациенти с

автоимунни или лимбични енцефалити имат двустранни хиперинтензни в T₂/FLAIR лезии в медиалните темпорални лобове понякога асиметрични, без контрастиране на лезиите и без абнормности в DWI/ADC секвенцията. Изключение е паранеопластичният енцефалит с антитела към протеин Ма2, при който MPT лезиите често се контрастират. При пациентите с анти-NMDAR мозъчната MPT е нормална в почти 60%. Когато се установяват, по-често са лезиите в хипокампусите. Наблюдават се също неспецифични FLAIR-хиперинтензни лезии с корова, субкорова или в задна черепна ямка локализация. При някои автоимунни стволови енцефалити се виждат лезии на различни нива в ствола. Само малка част от инфекциозните енцефалити са с MPT промени, подобни на тези при автоимунните лимбични енцефалити. При herpes simplex енцефалита, който също засяга лимбичната система се наблюдават микро или по-изразени хеморагии, диагностицираща се с MPT-секвенции чувствителни на разпадни продукти на хемоглобина. Наличието на рестрикция на дифузията на водните молекули в DWI/ADC секвенцията, както и хеморагиите не са типични за автоимунните енцефалити и предполагат група диагноза.

Наличие на антитела: Синдромите при класически лимбичен енцефалит се развиват при антитела срещу AMPAR, GABA_BR, LGI1, и по-рядко mGluR5. При пациентите с анти-NMDAR мозъчната MPT е нормална в почти 60% или включва неспецифични промени с корови или субкорови или в задна черепна ямка FLAIR промени, преходно усилване на менингите или области на демиелинизация. MPT на главния мозък при други автоимунни енцефалити, например с антитела към CASPR2 или DPPX често е абнормна, но рядко е като при фокален лимбичен енцефалит. Пациентите с високи стойности на GABA_AR антитела в серум и ликвор могат да развият обширни корови и подкорови T₂-FLAIR промени в хода на заболяването. Само малка част от инфекциозните енцефалити са с MPT промени, подобни на тези при автоимунните лимбични енцефалити. Те включват, посттрансплантационен остър лимбичен енцефалит, асоцииран с human herpes virus 6 (HHV6), редки случаи на невросифилис и HSE, но за HSE типични са медиалните асиметрични темпорални некрози с включване на цингуларни и инсуларни област. Някои пациенти, обикновено деца могат да развият обширни MPT абнормности във фронталните, окципитални и париетални лобове. PCR за HSV може да бъде фалшиво негативна в първите 48 часа на HSE

Лечението на автоимунните енцефалити включва: 1. Първа линия средства - монотерапия с кортикостероиди (Methylprednisolone? 1 g /kg дневно), интравенозни имуноглобулини (2 g/kg за 5 дни или 400 mg/kg/дневно) и /или плазмафереза (през ден – 5-7кратно) с ефект при 53% за 4 седмици и общо подобрение при 97% за 24 месеца. 2. Втора линия имунотерапия – rituximab 375 mg/m² седмично интравенозно за 4 седмици, cyclophosphamide, комбинирани с кортикостероиди с различен ефект. 3. При наличие на неопластичен процес-адекватно лечение. **Алтернативна терапия** - Tocilizumab с начална доза 4 mg/kg, до 8 mg/kg месечно според клиничния отговор. Ниска доза interleukin-2 (aldesleukin) 1,5 милиона IU/дневно, 4 подкожни инжекции с интервал 3 седмици; **Стероид-комбинирани лекарства за поддържаща терапия:** Azathioprine - начална доза 1-1,5 mg/kg еднократни или двукратно дневно до 2-3 mg/kg/дневно (Таблица 12).

Таблица 12. Терапия на автоимунните енцефалити.

Лечение	Начин на приложение
Първа линия имунотерапия	
Methylprednisolone	1 g /kg дневно, 3-5 дни
Интравенозен имуноглобулин	2 g/kg за 5 дни (400 mg/kg/дневно)
Плазмафереза/имуноадсорбция	През ден – 5-7кратно
Втора линия имунотерапия	
Rituximab	375 mg/m ² седмично i.v. за 4 седмици
Cyclophosphamide	750 mg/m ² месечно за 3-6 месеца
Алтернативна терапия	
Tocilizumab	Начална доза 4 mg/kg, до 8 mg/kg месечно според клиничния отговор
Ниска доза interleukin-2 (aldesleukin)	1,5 милиона IU/дневно, 4 подкожни инжекции с интервал 3 седмици
Стероид-комбинирани лекарства за поддържаща терапия	
Azathioprine	Начална доза 1-1,5 mg/kg еднократно или двукратно дневно до 2-3 mg/kg/дневно
Mycophenolate mofetil	Начало 500 mg двукратно/дневно, до 1000 mg двукратно

Обобщение за диагностика и лечение на автоимунните енцефалити:

При заболявания, съчетаващи неврологични, психиатрични синдроми, терапевтично-резистентна епилепсия, когнитивен упадък с неясна причина, понякога с фебрилна провокация, с остро, подостро, рецидивиращо или хронично протичане е необходимо изследване за автоимунен енцефалит - МРТ, ликворно изследване. При негативен резултат от ликвор за антитела, ликвортът се запазва за изследвания впоследствие в друга лаборатория.

При автоимунните енцефалити е възможен успех от провеждането на имуномодулираща терапия, кортикостероиди, интравенозни имуноглобулини и /или плазмафереза, на следващ избор - rituximab, cyclophosphamide.

III. Остри енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ)

Острите енцефалопатии, асоциирани с вирусни инфекции (ОЕАВИ) са заболявания, предизвикани от вирусна инфекция, при които не се открива вирусна репликация в мозъка и са изключени менингит, вирусен енцефалит, остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM), автоимунни енцефалити, задна обратима енцефалопатия и др. Симптомите от ЦНС се дължат на възпалителни медиатори, метаболитни нарушения или нарушения в баланса на ексцитаторните и инхибиторни невронни системи. Описани са в Япония през 1995 г. по време на грипна епидемия а впоследствие и в други страни.

Критериите за ОЕАВИ са:

1. Остра симптоматика от ЦНС;
2. Изява в хода на вирусна инфекция;
3. Липса на ликворна плеоцитоза;
4. Наличие на хиперпротетинарния и/или образни данни за мозъчен оток;
5. Липса на друго заболяване, обясняващо енцефалопатията.

Класификация на ОЕАВИ:

1. Остра некротизираща енцефалопатия (ANE);
2. С-м „хеморагичен шок – енцефалопатия” (HSES);
3. ОЕАВИ вследствие метаболитно нарушение, включващи

- 3.1. Класически с-м на Reye (RS);
- 3.2. Reye-подобен с-м (RLS);
- 3.3. Вродени метаболитни заболявания, провокирани или обострени от остра вирусна инфекция;

4. Остри енцефалопатии вследствие ексцитотоксичност (известни и като ОЕАВИ с епилептични пристъпи като водещ синдром) с 2 подтипа

- 4.1. Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD)

- 4.2. Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром (FIRES);

5. Други синдроми с ОЕАВИ:

- 5.1. Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обратими лезии на сплениума (MERS)

- 5.2. Дифузен мозъчен оток при грипна енцефалопатия от груп А (IAE)

ОЕАВИ са относително редки заболявания. Неврологични симптоми за ОЕАВИ са установявани при 6,0% от хоспитализираните деца поради съмнение за грип в европейски болници по време на пандемията от грип А H1N1 през 2009/2010 г., а с „мозъчен оток” са 4% от изследваните за грип деца у нас през 2011-2012 г. Най-чести са в кърмаческата и ранна детска възраст (средна възраст 4 г.), но са описани и у възрастни. Възрастовото начало при отделните синдроми е характерно: AESD средно на 1,7 г., последван от ANE - средно на 3,3 г. и MERS около 5,6 г. и в училищна възраст.

Етиология на ОЕАВИ. Грипният вирус е водеща причина за ОЕАВИ, вкл. при 59% от 82 деца с подозирана грип-асоциирана енцефалопатия в Япония и при 66% от 70 деца с подозиран грип у нас. Честотата на отделните причинители на ОЕАВИ, установени в Япония в периода 2007-2010 г., и най-често срещаните синдроми са следните:

1. Гривен вирус - 26,6% - среща се във всички възрасти; предизвиква предимно AESD, ANE и MERS
 2. Човешки херпес-вирус 6 (HHV-6) – 17,0%. - предизвиква ОЕАВИ предимно при кърмачета, най-често AESD. Не предизвиква MERS.
 3. Rotavirus – 4,0%
 4. Респираторно-синцитиален вирус (RSV) – 1,7%
 5. Други вируси (паротитен, аденовирус, HHV-7, HSV, норовирус, EBV, VZV, морбилиозен вирус) - пог 1%
 6. Escherichia coli и Salmonella -1,6%
 7. Mycoplasma pneumoniae -0,9%
 8. Комбинирани инфекции- HHV-6 и RSV, или ротавирус и Campylobacter jejuni или E. coli – 0,5%
 9. Неидентифициран патоген – 40,8%
- ANE и MERS се асоциират силно с грип, докато AESD – с HHV-6.

Патогенезата на ОЕАВИ е по 3 основни механизма - „цитокينوва буря”, метаболитно нарушение и ексцитотоксичност (Табл. 13). ОЕАВИ вследствие „цитокينوва буря” протичат най-тежко и с най-лоша прогноза, наблюдават се главно при тежки случаи на грип с остра енцефалопатия, когато серумната и ликворната концентрация на възпалителните цитокини като TNF алфа и IL-6 е абнормно висока, а плазминогена увеличава фибринолизата, съдовата проницаемост и миграцията на инфламаторни клетки към лезията. При групата ОЕАВИ с „цитокينوва

бурия” освен мозъка се увреждат и черния дроб, бъбреците, сърцето, скелетните мускули, кръвните клетки и кръвоносните съдове, поради което клиничните синдроми са енцефалопатия, системен възпалителен отговор, мулти-органна недостатъчност, синдром на дисеминирана интравазална коагулопатия (ДИК) и хемофагоцитен синдром.

Табл. 13 Патогенетична класификация на ОЕАВИ

Основен патогенетичен синдром	„Цитокинова бурия“	Метаболитно нарушение	Ексито-токсичност
Синдроми и болести	Reye-подобен с-м Остра некротизираща енцефалопатия Хеморагичен шок-енцефалопатия	Класически Reye синдром Вродени метаболитни болести	Остра енцефалопатия с фебрилен конвулсивен епилептичен статус
Локализация и вид на мозъчния едем	Дифузен	Дифузен	Локализиран
Чернодробна дисфункция	Лека до тежка	Лека до тежка	Липсва или лека
ДИК синдром, мултиорганна недостатъчност	Често	Рядко	Рядко
Смъртност	Висока	Умерена	Ниска
Рискови фактори	НСПВ	Салицилати	Theophylline

III.1. Остра некротизираща енцефалопатия (ANE) е най-често описваната по света ОЕАВИ. Средната възраст на пациентите с ANE е 3,3 г. Предшестващата инфекция е грип тип А (41,0%) или HHV-6 (20,5%), в единични случаи при паразити, варицела, сохсакіе А9, ротавирус, Mycoplasma pneumoniae и ДТК ваксинация с пълноклетъчна пертусисна ваксина. Грипен вирус се открива чрез PCR в ликвор само при 10% от децата с грип-асоцирана енцефалопатия.

Генетични фактори. При фамилни или рецидивиращи случаи с ANE е установено автозомно-доминантно унаследяване на точкова мутация в гена RANBP2 (Ran-binding protein 2), която води до нарушена митохондриална функция или нарушена сигнална трансдукция на IL-6 и TNF alpha. Индивидите с мутация в RANBP2 имат 40% вероятност да развият ANE през живота си, а деца, преживели ANE имат 50% вероятност от рецидив.

Патогенетично ANE е свързана с цитокиновата бурия - IL-6 и TNF алфа увреждат ендотела и подлежащите клетки. Генетична предрасположеност е налице при фамилни или рецидивиращи случаи и мутация в гена RANBP2.

Патоанатомично се установява мозъчен оток, обширна коагулационна некроза симетрично в thalamus, putamen, дълбокото бяло вещество на главния и малкия мозък, в тегментума на мозъчния ствол. Налице са и петехиални хеморагии. Характерно е нарушаването на кръвно-ликворната бариера при липса на възпалителна инфилтрация на менингите и вирус в ЦНС. При 61% от случаите се открива чернодробна стеатоза.

Клиничните прояви на ANE започват 1-3 дни от началото на вирусната инфекция (Табл. 14) с фебрилитет, с бързо влошаване на неврологичния статус, възможен делир, генерализирани тонично-клонични припадъци (ГТКП), последващ сопор и кома в първите 24 часа. Липс-

ват менингеален синдром и фокална неврологична симптоматика. Възможни са хематинови повръщания и диария, артериална хипотония. При преживелите пациенти възстановяване на съзнанието настъпва между 6 и 10 дни, но неврологичната симптоматика се подобрява бавно и най-често непълно.

Табл. 14. Клинични прояви на остра некротизираща енцефалопатия (ANE)

Симптоми:	Честота (%)
Продроми:	
Остра респираторна инфекция	97
Фебрилитет	88
Симптоми:	
Кома	100
Гърчове	97
Хиперпирексия	83
Хипервентилация	90
Шок	36
Декортикация/гецеребрация	87
Миоза	78
Бавна зенична реакция на светлина	22
Оток на папилите	38
Сухожилна хиперрефлексия	67
Симптом на Babinski	52
Хепатомегалия	46
Диария	45

Изследвания: Невроизобразяващите изследвания (КТ или МРТ) при всички пациенти до 12-ия час от настъпване на комата разкриват мозъчен оток и симетрични лезии в таламусите - хиподензни при КТ, а при МРТ - хипоинтензни на T₁ и хиперинтензни на T₂, или хиперинтензни на T₁ и T₂ при хеморагии. При дифузионната МРТ (DWI) има ламинарни промени поради вазогенен, цитотоксичен едем, централни хеморагии и некроза, а при магнитно-резонансната спектроскопия лактатът е увеличен. Описани са и хиперинтензни на T₂ лезии в задното краче на вътрешната капсула (100%), лентикуларното ядро, перивентрикуларното бяло вещество (68%), в продълговатия мозък (71%), ронс и мезенцефалона (73%). Остатъчните промени са мозъчна атрофия, малки таламични кисти или калцификати.

Лабораторни данни: Увеличени са СВЕ (при 42%), CRP (76%), серумните трансаминази, лактатдехидрогеназа (87%), креатинкиназа (48%), урея (90%), креатинин (16%), амоняк (6%) и билирубин (3%). Установяват се метаболитна ацидоза (88%), повишен кръвен лактат (19%) и пируват (38%). При тежките случаи се открива тромбцитопения (в 50%), удължено протромбиново или парциално тромбoplastиново време (38%), намален фибриноген (54%) и увеличени ФДП (57%), но не до степен на ДИК синдром. Биохимичните отклонения прогресират през първите три дни, а пълно нормализиране настъпва за 3 до 5 седмици.

Ликворът е с хиперпротеинорахията (78%) и увеличения миелин-базичен протеин (МВР) – 83%, без плеоцитоза, с възможна ксантохромия, а лактат и пируват са нормални.

ЕЕГ показва дифузна бавновълнова активност 1-6 Hz

в острия стадий, а пароксизмалната активност зачестява след седмици. Слуховите евокирани потенциали са потиснати или липсващи в 86%.

Диагностичните критерии включват:

1. Остра енцефалопатия 1-3 дни след началото на фебрилно заболяване, задължителен критерий е кома, подкрепящ критерий – гърчове;

2. Симетрични мултифокални лезии при образните изследвания със задължителна локализация – в двата таламуса и подкрепяща локализация – в перивентрикуларното бяло вещество, capsula interna, putamen, мозъчен ствол (мезенцефален сегмент), продълговатия мозък;

3. Липса на ликворна плеоцитоза, често има хиперпротеиноракия.

4. Увеличени серумни трансминази в различна степен, нормален амоняк в серум;

5. Изключване на други заболявания – инфекциозни, метаболитни, токсични, аутоимунни.

Диференциалната диагноза най-често включва:

- **други ОЕАВИ: Синдром на Reye:** При ANE липсва хиперамониемия и хипогликемия, често са хиперпротеинорахиите и диуретиките, а при Reye синдром липсват симетричните мозъчни лезии, които се появяват рано по време на комата при ANE; *Хеморагичен шок-енцефалопатия синдром (HSES)* протича също с кома, но с тежко мултиорганно увреждане. На КТ или МРТ се открива мозъчен оток и множество несиметрични хеморагични и нехеморагични инфаркти в мозъка.

- **Острият дисеминиран енцефаломиелит (ADEM)** се характеризира с фокален неврологичен дефицит, има ликворна плеоцитоза, а в МРТ лезиите са асиметрични.

- **Острият хеморагичен левкоенцефалит** е с много тежко протичане, фокална неврологична симптоматика, гърчове и асиметрични мозъчни лезии поради съдова некроза.

- **Венозна тромбоза на vv. internaе, v. magna Galleni или sinus rectus** протича с подобни образни и клинични прояви, диагностицира се с венография при КТ или МРТ.

- **Други заболявания с подобна на ANE клинична картина** са: тежка бактериална или вирусна инфекция, фулминантен хепатит, токсичен шок, интоксикация, хемолитично-уремичен с-м, топлинен удар.

- **Други заболявания с подобна на ANE с подобна образна находка** са: Leigh синдром и други митохондриални болести, глутарова ацидемия, метилмалонова ацидемия, инфантилна стриарна некроза, енцефалопатия на Wernicke, въглеоксидно отравяне, мозъчни васкулити, артериални или венозни инфаркти, аноксична енцефалопатия, краниална травма.

Прогнозата при ANE е лоша. Пълно възстановяване има в 12,8%, леки до умерени последици – 23,0%, тежки последици – 33,3%, и смърт – 28,2%. Описани са остатъчни спастична тетрапареза с ригидност (63%), тежко умствено изоставане (63%), епилепсия (24%), хемипареза (13%), дизартрия или скандирана реч, интенционен тремор и/или атаксия (13%). Стволите лезии са с лоша прогноза.

III.2. Синдромът „хеморагичен шок – енцефалопатия” (HSES) е 2,0% от всички ОЕАВИ между 0 и 8 г. (средна възраст - 2,9 г.). Етиологично е свързан с грип, HHV-6, ротавирус, а патогенетично с „цитокинова буря”. HSES протича много тежко, често фатално, с изразена хеморагична диатеза вследствие ДИК синдром, хиповолемичен шок и мултиорганна дисфункция. Възможно е припокриване с Reye-подобен с-м. КТ и МРТ установяват оток на

мозъчната кора или целия мозък, възможни са и асиметрични интракраниални хеморагии и хеморагични и нехеморагични мозъчни инфаркти.

Диагностичните критерии са:

1. Начало в кърмаческа и ранна детска възраст (най-често 2–10 м.).

2. Остра енцефалопатия (апнея, гърчове, кома).

3. Фебрилитет (ректална температура поне 39°C).

4. Шок (АН <50 mmHg).

5. ДИК синдром (кървене от кожа, мукози, гастроинтестинален тракт, тромбцитопения <100.10⁹/l), удължено протромбиново време, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, намален фибриноген, наличие на фибрин-деградационни продукти).

6. Хепатална дисфункция (над трикратно увеличени трансминази).

7. Нормален серумен амоняк.

8. Бъбречна дисфункция (азотемия, хипернатриемия, метаболитна ацидоза).

9. Изключване на подобни състояния (напр. септичен шок, с-м на токсичен шок, Reye синдром, хемолитично-уремичен синдром).

Ранната диагноза се основава на увеличените чернодробни ензими, креатинкиназа и рефрактерните артериална хипотензия и метаболитна ацидоза, некотична хипогликемия.

Няма ефикасно лечение. Цели се намаляване на мозъчния оток с осмотични диуретици и поддържане на адекватна циркулация с интравенозни вливания и вазоконстриктори.

Прогнозата е лоша. Смъртността е между 35 и 82%, а тежки неврологични последици се установяват при 20-30%, пълно възстановяване - само при 10%.

III.3. ОЕАВИ вследствие метаболитно нарушение:

III.3.1. Класически синдром на Reye е преходно нарушение на множество митохондриални функции, провокирано от вирусна инфекция, включително варицела или салицилати, най-често между 5 и 10 годишна възраст. Специфични симптоми са хиперамониемия, хипогликемия, микровезикуларна мастна метаморфоза на хепатоцитите и деформация на митохондриите. КТ и МРТ установяват дифузен мозъчен оток.

Диагностичните критерии са:

1. Остра невъзпалителна енцефалопатия, документирана клинично чрез промяна в съзнанието и, при наличност, с ликвор съдържащ левкоцити под 8.106/L, или чрез хистологични данни за мозъчен оток без периваскуларно или менингеално възпаление.

2. Хепатопатия, документирана хистологично като диагностична за Reye с-м, или поне трикратно повишение на аспартат аминотрансфераза или аланин аминотрансфераза или амоняк.

3. Липса на по-добро обяснение на мозъчните и чернодробните симптоми.

Съчетанието на енцефалопатия със стеатоза се среща освен при синдрома на Reye и Reye-подобни състояния и при ANE. При синдромите на Reye и на Leigh се открива хиперамониемия, хипогликемия и лактатна ацидоза и липсват симетрични таламични лезии за разлика от ANE.

III.3.2. Reye-подобен синдром е недобре дефинирано заболяване с остра енцефалопатия и тежко чернодробно увреждане при „цитокинова буря”. Засяга възрастта между 1- и 5 г. и се провокира от НСПВ. Установява се значително повишение на трансминазите, но без биохимич-

ните и хистологични характеристики на Reye синдром като хиперамониемия, хипогликемия, микровезикуларна мастна метаморфоза на хепатоцитите и деформация на митохондриите. КТ и МРТ установяват мозъчен оток, обхващащ мозъка или мозъчната кора.

III.3.3. Вродени метаболитни заболявания могат да се обострят бързо по време на инфекция и гладуване и да имитират ОЕАВИ. Такива метаболитни заболявания са нарушенията в транспорта на мастните киселини и бета-окислението, в метаболизма на органичните киселини, гликолизата и урейния цикъл. Суспектни данни за вродено метаболитно заболяване са фамилиалност, рецидивиращ характер, хипогликемия, хиперамониемия, лактатна ацидоза. При подозирано вродено метаболитно заболяване се замразяват кръв, урина и ликвор за бъдещи биохимични изследвания. КТ и МРТ най-често показват неспецифичен мозъчен оток или селективно засягане на дълбокото сиво вещество, включително на базалните ганглии, например при метилмалонова ацидемия и глутарова ацидурия.

III.4. Остри енцефалопатии вследствие ексцитотоксичности (известни още като **ОЕАВИ с епилептични пристъпи** като водещ синдром или **остра енцефалопатия с възпалятелно-медиран епилептичен статус**) са 2 подтипа - *Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD)* и *Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром (FIRES)*. Започват като усложнен фебрилен гърч, с последващи специфични клинични и образни прояви и липсват доказателства за инфекциозен причинител или автоимунен процес.

III.4.1. Остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD) е известна и като „Остра енцефалопатия с фебрилен конвулсивен епилептичен статус“ и „Енцефалопатия с бифазно клинично протичане“. AESD е най-честият синдром на ОЕАВИ през първите години (средна възраст - 1,7 г.). Предшества се от инфекция с ННВ-6 (38,2%), грип (9,5%), ННВ-7 (1,8%), ротавирус и RSV (по 1,4%). Основен патогенетичен механизъм е ексцитотоксичност и апоптоза.

Клиничното протичане е характерно: Първият гърч е продължителен фебрилен с постиктална кома, последващо степенно подобрене, а през 4-ия или 5-ия ден над 50% от случаите имат серия от фебрилни или афебрилни гърчове (т.нар. „късни“ гърчове), които често са парциални с вторична генерализация с постиктална кома. След възстановяване на съзнанието се проявява фокална корова симптоматика - адиамаия, апатия, афазия, апраксия, хемипареза. КТ и МРТ са нормални в първите дни, а след късните гърчове се открива мозъчен оток, вкл. на подкоровото бяло вещество при DWI, а при SPECT - хиперперфузия. В подострия период (от 1 седмица до 1 месец от началото) КТ и МРТ показват прогресираща атрофия, а SPECT - прогресираща хиперперфузия. Във възстановителния период (от 1 мес. до 1 год.) атрофията и хиперперфузията постепенно изчезват или персистират при тежки случаи.

Диагностични критерии:

1. Начало с гърчове, най-често епилептичен статус в първите 24 ч. от началото на фебрилитета.
2. Последващо преходно подобрене на съзнанието.
3. Рецидив на гърчовете (най-често серии от парциални пристъпи) през 4-ия - 6-ия ден от началото на болестта с последващо нарушение на съзнанието.
4. Етиология на началната инфекция - грипен вирус или ННВ-6, 7, 5. Вариабилна прогноза - леко до тежко ум-

ствено изоставане, нарушения в речта и инициативността.

6. Нормална МРТ в първите два дни на болестта.

7. Хиперинтензни лезии в подкоровото бяло вещество на DWI от 3-ия до 9-ия ден. (тип „ярко дърво“). T₂ и FLAIR могат да покажат хиперинтензност на U-влакната.

Смъртността е под 5%. По-леките случаи се възстановяват напълно (29%), а при тежките остават с ментален дефицит и/или епилепсия (66%).

Варианти на остра енцефалопатия с двуфазни гърчове и късно намалена дифузия (AESD):

- **Остра инфантилна енцефалопатия, засягаща предимно фронталните дялове (AIEF)**. DWI показва предимно засягане на фронталното субкортикално бяло вещество двустранно. В реконвалесцентния период често се установяват стереотипни движения и нестабилност на настроението.

- **Синдромът „хемиконвулсия-хемиплегия“ (НН)**, описан от H. Gastaut през 1960 г., се разглежда като подвид на AESD. Започва с хемиклоничен епилептичен статус или пролонгиран генерализиран клоничен с латерализация и хемипареза, а в остатъчния стадий са налице моторна афазия, интелектуален дефицит и терапевтично резистентна епилепсия.

Лечението на AESD включва агресивна антиконвулсивна терапия при ЕЕГ мониториране, за установяване и на електричен епилептичен статус. Няма сигурни положителни данни от пулс-терапия с метилпреднизолон, IV Ig и други терапии срещу проинфламаторните цитокини. Предлага се кетогенна диета.

III.4.2. Фебрилен инфекциозно-свързан епилептичен синдром (FIRES) е описан под различни имена "Остра енцефалит с рефрактерни повтарящи се парциални пристъпи (AERRPS)", „Опустошителна енцефалопатия при деца в училищна възраст (DESC)", „Детска рефрактерна фокална епилепсия след остра фебрилна енцефалопатия“, „Фебрилно-индуцирана рефрактерна епилептична енцефалопатия при деца в училищна възраст (FIRES) и „Фебрилно свързан епилептичен синдром“.

Патогенезата остава неуяснена. Отхвърлени са мутации в гени, свързани с фебрилно-провокирани пристъпи като PCDH19, SCN1A или POLG и патологични вариации в броя на копията (CNVs). Отхвърлена е и имуномедирана патогенеза поради липса на антитела срещу невронно-повърхностни антигени и неефективност от кортикостероиди и IV Ig.

Клиничните прояви на FIRES (DESC, AERRPS) са:

1. Начало между 4 и 11 г. при здрави до момента деца (средно 7,5 г.);
2. Липса на доказана интракраниална инфекция въпреки началния фебрилитет (отрицателна серология и PCR за HSV, VZV, EBV, морбили, рубеола, аденовирус, паротит, ентеровирус, грип, паразит при всички деца);
3. Изява с пролонгиран епилептичен статус - начало от 1 до 21 дни (средно 4 дни) от началото на фебрилитета; продължителност на статуса от 4 до 60 дни (средно 30 дни). Началните симптоми са дезориентация, халюцинации и моторни гърчове с алтернираща локализация.
4. МРТ по време на началния епилептичен статус показва лезии в хипокампа, които са хипоинтензни на T₁ и хиперинтензни на T₂.
5. Развитие на последваща медикаментозно резистентна епилепсия без латентен период след началния епилептичен статус. Пристъпите са на серии с интервал между тях от средно 20 дни.

6. Клинични и ЕЕГ данни за фокални гърчове с/без вторична генерализация при началния епилептичен статус и при последващата епилепсия. ЕЕГ може да показва и само забавена основна активност, без епилептиформена активност;

7. Произход на гърчовете предимно от перисилвиевата зона (темпорално и фронтално двустранно);

8. Развитие на двустранни мезиални темпорални лезии (атрофия и/или глиоза) със съответни речеви, паметови и поведенчески нарушения при 70%;

9. Фронтално засягане при 50% по данни от иктална ЕЕГ и невропсихологическо изследване.

Табл. 15 Диференциална диагноза на епилептични синдроми, които се провокират от инфекции

Заболяване	Предшестваща инфекция	Епилепсия	Други типични прояви	Отговор към имуносупр. терапия
Лимбичен енцефалит с анти-VGKC-Ам	Често	Епилептичен статус	Нервнопсихиатричен с-м	Да
Анти-NMDA рецепторен енцефалит	Често	Остро-появили се гърчове	Нервнопсихиатричен с-м, дискинезия	Да
Лимбичен енцефалит с анти-GAD-антитела	Един случай	Медукаментозно рефрактерна епилепсия	Нервнопсихиатричен с-м, stiff-person с-м, атаксия	Възможен
С-м на Alpers (мутация в POLG1)	Рядко	Epilepsia partialis continua	Окупитални разряди, кортикални и таламични МРТ лезии	Не
С-м на Dravet (мутация в SCN)	Често	Продължителен и фебрилен гърчове	Тежка миоклонична епилепсия в детска възраст (SMEI)	Не
Мутация в PCDH19	Често	Сери от гърчове (често), епилепт. статус (рядко)	Х-свързана епилепсия, начало в кърмач. или ранна детска възраст	Не
FIRES	Винаги	Суперрефрактерен епилепт. статус	Най-често няма (чист гърчов фенотип)	Не

Ликворните изследвания при около 30% са с хиперпротеиноракия и/или лека или по-тежка плеоцитоза, с олигоклоналност, а при около 50% ликворът е нормален. Остатъчни прояви са дефицит на внимание с хиперактивност, когнитивен дефицит, липса на инициатива, персеверации, първазивно нарушение на развитието, речево изоставане.

Диференциална диагноза на FIRES включва: 1. Остър енцефалит – епилептичният статус е по-кратък в сравнение с FIRES, а ликворът при FIRES е по-често нормален и не се установява причинител в ликвора. 2. Остър дисеминиран енцефаломиелит (ADEM) – при FIRES липсват клинични и МРТ данни за засягане на бялото вещество, а при ADEM гърчовете не са водещи. 3. Епилептични синдроми, които се провокират или влошават от инфекции (Табл. 15)

Лечението по време на острата фаза с антиконвулсанти е неуспешно, с рецидиви след спирането на thiopental. Липсва ефект от кортикостероиди и високо дозирани имуноглобулини. Възможно е подобрение от кетогенна диета. Последващата епилепсия е терапевтично резистентна при почти всички случаи.

III.5. Други синдроми с ОЕАВИ са:

III.5.1. Клинично лек енцефалит/енцефалопатия с обрватими лезии на сплениума (MERS), с начало средно на 5 г. и се предшества от грип (34,4%), ротавирус (11,7%), паротитен вирус (3,9%) и HHV-6 (2,0%). Протича с невропсихиатрични с-ми – нарушена реч, победение, съзнание, гърчове, хиперинтензни лезии в splenium или в целия corpus callosum. Прогнозата е добра – пълно възстановяване в 90,2%.

III.5.2. Дифузен мозъчен оток при грипна енцефалопатия от грип А (IAE) – неспецифично състояние, което протича с дифузен мозъчен оток и апнопеа, нехарактерни за ANE.

Лечение на ОЕАВИ. Публикувани са единични случаи и кратки серии, основно с ANE. Предложен е алгоритъм за всички ОЕАВИ с "цитокينوва буря" и към недиференцираните ОЕАВИ. **Кортикостероидите (КС)** са в основен метод на лечението на ANE като пулс-терапия с methylprednisolone максимално рано, по-възможност в първите 24 ч. в доза 30 mg/kg/ден за 5 дни. Приложението на IVIG е с противоречиви резултати. **Плазмафрезата** намалява нивото на цитокините при грипна или друга ОЕАВИ след пулс-терапията с КС, когато се появят симптоми на ДИК и мултиорганна недостатъчност. **Антивирусни препарати** като oseltamivir се препоръчва при суспектна грипна енцефалопатия в първите 24 ч. от клиничната изява 5 дни в доза 6 mg/kg/ден орално с два приема. Може да се прилага и при деца под 1 г. възраст. Zanamivir има същите индикации. Прилагат се и цитокинови инхибитори, напр. ulinostat при липса на ефект от КС, Антимромбин, cyclosporine A.

Препоръки за диагностика и лечение на ОЕАВИ: ОЕАВИ протичат тежко, с висока смъртност и остатъчна симптоматика, поради което за подобряване на прогнозата се препоръчва:

1. При енцефалопатия в хода на фебрилна и/или вирусна инфекция се изисква хоспитализация в интензивно отделение и максимално бързо диагностично уточняване.
2. В групен сезон се започва oseltamivir 6 mg/kg/ден на 2 приема орално.
3. Липсата на фокална отпадна или възбудна симптоматика е в подкрепа на ОЕАВИ.
4. Своевременното изследване чрез МРТ или КТ или трансфонтанелна ехография при кърмачета, важно за установяване на мозъчен оток и диагностициране на ANE или друг синдром. Ликворно изследване трябва да се извърши максимално рано, преди клиничните данни за увеличено вътречерепно налягане. Доказването на хиперпротеиноракия и липсата на плеоцитоза подкрепят ОЕАВИ. Замразява се ликвор за бъдещи вирусологични, имунологични и други изследвания.
5. При подтиснато съзнание без огнищна симптоматика, с образни данни за дифузен или таламичен мозъчен оток и без ликворна плеоцитоза максимално бързо се включва пулс-терапия с methylprednisolone в доза 30 mg/kg/ден за 5 дни.
6. Противоедемно лечение с mannitol 1g/kg на прием 3-5 пъти дневно, furosemid 1 mg/kg i.v.,
7. Acyclovir 3x10 mg/kg i.v. до изключване на херпетичен енцефалит
8. Антиконвулсанти при епилептични пристъпи, най-често Phenobarbital 10 mg/kg i.v. и поддържаща доза 2-5 mg/kg/ден, други антиконвулсанти при епилептичен статус (виж Национален консенсус за лечение на епилепсията, 2019 г.).

9. Поведението се индивидуализира, следят хемодинамиката, хемостазата, чернодробните и бъбречни функции.

10. Изпращат се серум и ликвор за вирусологични и микробиологични изследвания, както и 24-часова урина и кръв за метаболитен скрининг.

Обобщен алгоритъм за диагностика и лечение на острите енцефалити и енцефалопатии:

Действия на общопрактикуващия лекар: При T°, изява на менингеален синдром (главоболие, повръщане, вратна стегнатост), епилептични припадъци, огнищна неврологична симптоматика, количествени и /или качествени нарушения на съзнанието: спешна консултация с инфекционист, невролог/детски невролог и хоспитализация в инфекциозно/ неврологично/ интензивно отделение за диагностициране на невроинфекция (енцефалит, вирус-индуцирана енцефалопатия), мониториране на виталните функции. Хоспитализация в инфекциозно, неврологично/детско неврологично отделение/ клиника/ за диагностика, изследвания и лечение - провеждане на: • Ликворни изследвания (протеин, клетки, глюкоза,
--

електрофореза, имуноглобулини), антитела (Таблица 16)

- Серологични изследвания от ликвор и серум, вирусологични и микробиологични изследвания
- Невроизобразяващи изследвания- МРТ или КТ

Лечение:

- Мониториране и поддържане на витални функции
- Специфично антивирусно лечение при herpes simplex енцефалит, varicella-zoster вирусните енцефалити (Acyclovir i.v. 30 mg/kg гн. (8 mg/kg на всеки 8 часа) за 14 дни, при деца до 60 mg/kg гн (20 mg/kg на всеки 8 часа) 21 дни;
- Специфично лечение за автоимунни енцефалити (кортикостероиди или друг тип имunosupресивно лечение - I и II избор;
- Специфично лечение за ОЕАВИ - антиедемно лечение
- Симптоматично лечение на фебрилитета, мозъчния оток и епилептичните припадъци, водно-солева реанимация, профилактика на декубитусите, дълбоките венозни тромбози, аспирационната пневмония и мускулните контрактури

Табл. 16. Ликворна находка при по-честите енцефалити/енцефалопатии

	Макроскопски вид	Налягане	Протеини g/l	Плеоцитоза mm ³	Ликворна захар	Олигоклон. ивици	тест в ликвор
Нормален ликвор	Бистър	Изтича на бавна капка	0,45 (до 0,8 за новородени)	До 5-10 (до 30 за новород.); <7% сегментоядрени	Над 50 % от нивото на кр. захар	Няма	-
Херпес енцефалит	Бистър, или ксантохромен	Нормално или леко повишено	Над 0,45 g/L	До 200-500, лимфоцити, често еритроцити; възможна начална неутроф. плеоцитоза	Нормална	Няма	PCR; специф. антивир. IgM
Друг вирусен енцефалит	Бистър до леко опалесcentен	Леко повишено	0,45-1	200-500-1000, рядко повече, предимно лимфоцити	Нормална	Няма	PCR; специф. антивир. IgM
ADEM	Бистър	Нормално или леко повишено	0,45-1	По-често до 100; лимфоцити	Нормална	Няма	Няма
Автоимунен енцефалит	Бистър	Нормално	Рядко увеличен	Често лека плеоцитоза	Нормална	Има	Антиневронални антитела
Остра енцефалопатия, асоциирана с вирусна инфекция	Бистър	Повишено	Повишен	Липсва	Нормална	Няма	Липсва на вирус в ликвора
Нелекуван остър бактериален менингоенцефалит	Белезникав, мътен до зноен	Обикновено повишено 1-5	2000 – 20 000, предимно неутрофили	Снижена < 30 % от кръвната захар	Няма	Ликворна култура, PCR, бързи антигенни тестове	
Частично лекуван бактериален менингоенцефалит	Белезникав или опалесcentен	Нормално или леко повишено	Над 11000 и повече, предимно неутрофили	Снижена или нормална	Няма	Ликворна култура (рядко), PCR, бързи антигенни тестове	
ТБК менингит	Бистър, фибринова мрежа	Леко повишено	0,5-3	50-500, предимно лимфоцити	Снижена <30 % от кр. захар	Няма	IGRA тест и периферна кръв

