



## Corticosteroids for viral central nervous system infections

---

*Jacob Bodilsen<sup>a,b,c</sup>, Lærke Storgaard Duerlund<sup>a,b,c</sup> and Henrik Nielsen<sup>a,b,c</sup>*

---

**Применение кортикостероидов при инфекциях центральной нервной системы.**

Перевод А.Э. Петровой



# Применение кортикостероидов при инфекциях центральной нервной системы

*Jacob Bodilsen<sup>a,b,c</sup>, Lærke Storgaard Duerlund<sup>a,b,c</sup> and Henrik Nielsen<sup>a,b,c</sup>*

## **Цель обзора:**

Вирусы являются частыми возбудителями инфекций центральной нервной системы (ЦНС). Отсутствие специфической противовирусной терапии или неадекватный клинический ответ могут приводить к назначению кортикостероидов. В настоящем обзоре описывается обоснование применения и клинический опыт использования адъювантных кортикостероидов при вирусных инфекциях ЦНС.

## **Последние данные:**

Кортикостероиды проявляют противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное и вазоконстрикторное действие посредством геномной и негеномной регуляции клеток человека. Недавние популяционные исследования неизменно показывают, что эмпирическое применение дексаметазона в ходе диагностического обследования при менингите не ассоциировалось ни с улучшением исходов, ни с нежелательными явлениями при вирусном менингите. Миелит чаще всего обусловлен неинфекционными причинами, и стандартная эмпирическая терапия включает высокие дозы метилпреднизолона. Убедительных данных по вирусному миелиту, которые бы обосновывали изменение данного подхода, не существует. Кортикостероиды эпизодически применялись при различных типах вирусного энцефалита. Данные наблюдательных исследований и нескольких рандомизированных клинических испытаний не задокументировали каких-либо существенных положительных эффектов адъювантных кортикостероидов при вирусном энцефалите. Риск причинения вреда при применении современных схем лечения в опубликованных исследованиях оставался низким.

## **Резюме:**

За исключением миелита, данные, подтверждающие рутинное применение кортикостероидов при вирусных инфекциях ЦНС, отсутствуют. Крупные мультидисциплинарные синдромальные платформенные исследования энцефалита любой этиологии могут стать жизнеспособным способом для обоснования клинических рекомендаций по лечению.

## **Ключевые слова:**

арбовирус, инфекция центральной нервной системы, дексаметазон, энцефалит, герпес, ведение пациентов, менингит, миелит, лечение, вирусные инфекции центральной нервной системы, вирус

## **ВСТУПЛЕНИЕ**

Вирусы являются частыми причинами инфекций центральной нервной системы (ЦНС) и могут проявляться в виде менингита, миелита или энцефалита. Тяжесть течения варьирует от доброкачественного и самокупирующегося состояния при

вирусном менингите до параплегии при миелите и существенных нейрокогнитивных нарушений, очагового неврологического дефицита или летального исхода при энцефалите [1\*,2,3]. Применение кортикостероидов при инфекциях ЦНС обычно обосновывается несколькими аргументами, такими как уменьшение



сопутствующего повреждения

нейронов вследствие иммунного ответа и облегчение отека [4,5]. С другой стороны, опасения по поводу иммуносупрессии и, как следствие, неконтролируемого течения инфекции могут нивелировать любые благоприятные эффекты [6,7,8\*\*]. Эффекты кортикостероидов при вирусных инфекциях ЦНС также могут различаться в зависимости от того, является ли клиническое проявление частью первичной инфекции (например, флавивиролы или энтеровиролы) или реактивации вирусной латентности (то есть герпес-вирусы у взрослых).

В настоящем обзоре мы суммируем теоретические основы и представляем актуальные данные о текущем опыте применения кортикостероидов для лечения вирусных инфекций ЦНС.

## ВИРУСНЫЕ ПРИЧИНЫ ИНФЕКЦИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основные возбудители вирусных инфекций ЦНС обычно относятся к семейству герпес-вирусов, флавивиролам, энтеровиролам у детей или лиц с гипогаммаглобулинемией, либо к вирусу бешенства в зависимости от географического положения и факторов экспозиции (Рис. 1) [9].

Тем не менее в патогенез было вовлечено множество различных вирусов, и этот список непрерывно расширяется [9–11]. Важно отметить, что современные тенденции в области глобальных путешествий, изменения климата и увеличение частоты экстремальных погодных явлений способствуют непредсказуемому распространению патогенов и потенциальных переносчиков арбовирусных инфекций.

Ряд нейротропных вирусов оказывает прямое цитолитическое действие на нейроны, включая вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1 и ВПГ-2) [12\*\*], вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV) [13–15], вирус Западного Нила (WNV) [16–19], вирус японского энцефалита (JEV) [20], а также

полиовиролы и неполиомиелитные энтеровиролы [21,22]. Однако пара- и постинфекционные иммунологические реакции также могут вызывать опосредованное повреждение или нарушение функции нейронов и других клеток в пределах ЦНС. Это привело к появлению многочисленных экспериментальных адьювантных методов лечения, таких как применение рибавирина, интерферонов, иммуноглобулинов и моноклональных антител. Тем не менее кортикостероиды на сегодняшний день остаются наиболее часто применяемым противовоспалительным средством при инфекциях ЦНС.

### Ключевые аспекты:

- Синтетические кортикостероидные гормоны оказывают широкий спектр противовоспалительных, иммуносупрессивных, антипролиферативных и вазоконстрикторных эффектов посредством геномной (от часов до суток) и негеномной регуляции (от минут до часов).
- В целом краткосрочное лечение кортикостероидами, по-видимому, не сопровождается значительным повышением риска нежелательных явлений и применяется при многочисленных инфекциях ЦНС на протяжении более полувека.
- При вирусном менингите кортикостероиды, по-видимому, не приносят ни пользы, ни вреда.
- Миелит чаще всего является неинфекционным, и эмпирическое лечение высокими дозами кортикостероидов остается обязательным с учетом отсутствия данных, свидетельствующих о вреде при вирусном миелите.
- На сегодняшний день не получено доказательств того, что адьювантное применение дексаметазона ассоциируется с улучшением исходов при вирусном энцефалите.

## КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Синтетические кортикостероидные гормоны оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное, антипролиферативное и вазоконстрикторное действие [23]. Они добились колоссального успеха в лечении многочисленных аутоиммунных и воспалительных состояний начиная с 1948 года [6].



Соответственно, Нобелевская премия по физиологии или медицине в 1950 году была присуждена трем ученым, которые открыли гормоны коры надпочечников и описали их молекулярную структуру и биологические эффекты.



**РИСУНОК 1.** Отдельные вирусы, способные вызывать вирусные инфекции центральной нервной системы у человека. EEE — вирус восточного энцефалита лошадей; HTLV-1 — Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа; JEV — вирус японского энцефалита; TBE — вирус клещевого энцефалита, европейский (-Е) или дальневосточный (-Е) подтип; VEE — вирус венесуэльского энцефалита лошадей; WEE — вирус западного энцефалита лошадей; WNV — Западного Нила.

В целом синтетические кортикостероиды обладают ограниченной минералокортикоидной активностью, однако различаются по выраженности противовоспалительного эффекта, причем дексаметазон является одним из наиболее мощных [6,7,24\*]. К частым побочным эффектам относятся остеопороз, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, кушингоидные черты и увеличение массы тела, гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания и дислипидемия,

миопатия, катаракта и глаукома, психические расстройства, желудочно-кишечные кровотечения и атрофические изменения кожи [23]. Однако большинство из этих потенциальных неблагоприятных последствий обычно встречаются при длительном лечении в течение нескольких месяцев и не встречались чаще по сравнению с плацебо в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) при краткосрочной адъювантной терапии дексаметазоном при бактериальном менингите.



## ГЕНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И НЕГЕНОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

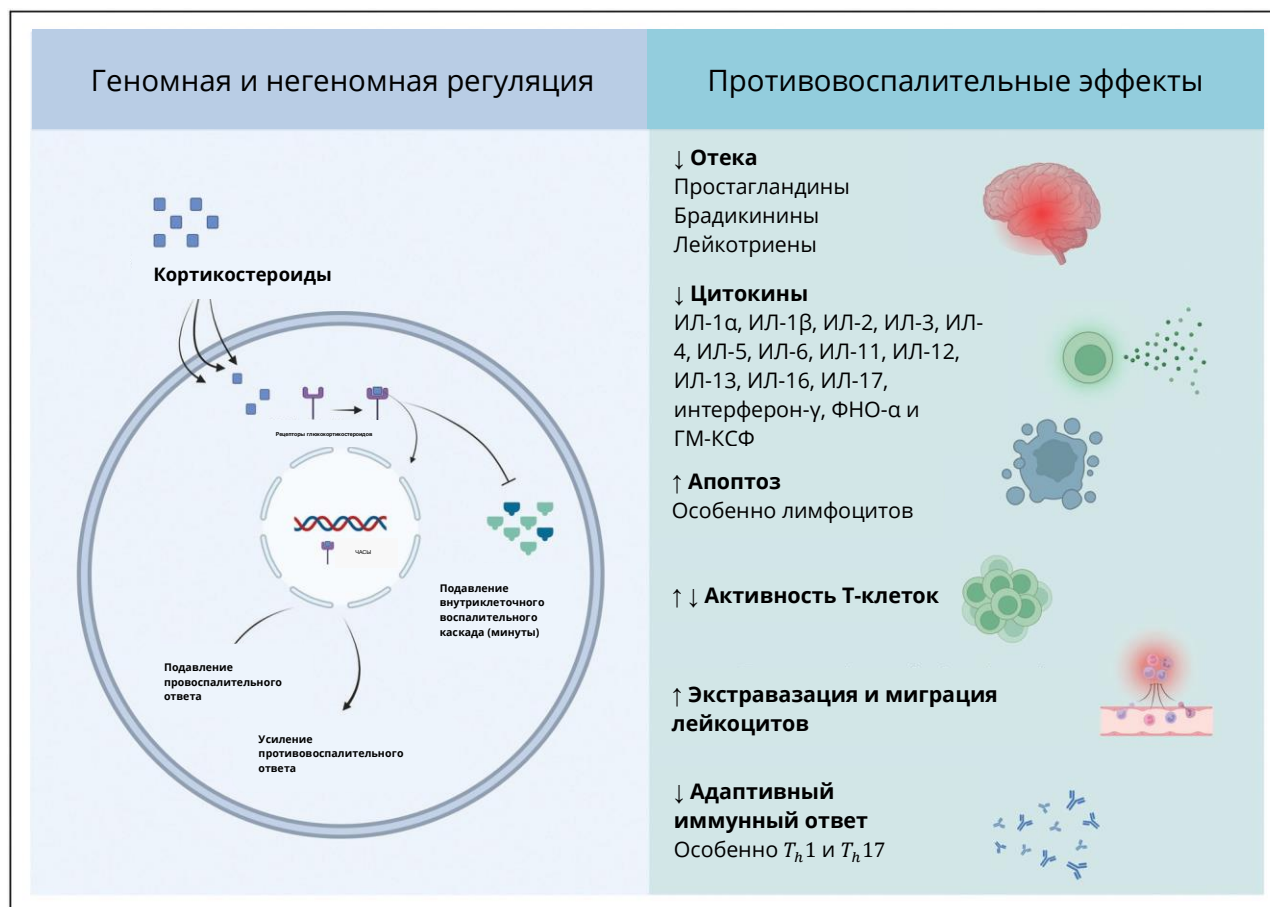
Противовоспалительные эффекты кортикостероидов сложны и различаются в зависимости от типа клеток. Наиболее известным механизмом является геномная регуляция, для реализации которой обычно требуются часы. Эта регуляция в основном опирается на связывание и активацию цитозольных глюкокортикоидных рецепторов, которые напрямую активируют или подавляют транскрипцию генов, участвующих в подавлении или усилении воспалительного ответа (Рис. 2) [6,7]. Однако цитозольные белок-белковые взаимодействия («тетеринг») между активированными глюкокортикоидными рецепторами и другими факторами транскрипции, вовлеченными в воспалительный ответ, также могут опосредованно оказывать противовоспалительное действие [6,26]. Третий механизм включает связывание кортикостероидов с сегментами ДНК, которые служат рецепторами как для глюкокортикоид-чувствительных элементов, так и для других факторов транскрипции, важных для воспалительного ответа у человека. Особого внимания при применении при острых инфекциях ЦНС заслуживает тот факт, что кортикостероиды могут также индуцировать не связанные с регуляцией генов противовоспалительные эффекты, возникающие в течение от секунд до минут [6]. Это включает широкий спектр путей, посредством которых кортикостероиды или их цитозольные рецепторы влияют на общее функционирование клетки и нижестоящую внутриклеточную передачу сигнала.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Введение кортикостероидов быстро приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1а, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-16, ИЛ-17, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор [6,23]. Кортикостероиды также уменьшают отек за счет снижения продукции медиаторов вазодилатации и сосудистой проницаемости (то есть простагландинов, лейкотриенов и брадикинина) и улучшения чувствительности эндотелиальных клеток к вазоконстрикторам [6,27]. Экстравазация и миграция лейкоцитов в инфицированную ткань ослабляется вследствие снижения экспрессии хемокинов и молекул адгезии в сосудистых эндотелиальных клетках [6,27]. Кортикостероиды также вызывают мощную индукцию апоптоза в иммунных клетках, особенно в лимфоцитах. При некоторых состояниях, таких как миелопатия, ассоциированная с Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1), кортикостероиды могут даже подавлять репликацию вируса путем ослабления ответа Т-клеток хозяина [28,29]. Кроме того, адаптивный клеточный иммунный ответ нарушается из-за снижения активности Т-клеток (например, TH1 и TH17), тогда как влияние кортикостероидов на гуморальный иммунитет остается неясным и противоречивым [6].

Любопытно, что в некоторых обстоятельствах кортикостероиды могут усиливать врожденные иммунные реакции, повышая чувствительность паттерн-распознающих рецепторов к экзогенным патоген-ассоциированным молекулярным паттернам (PAMP) микроорганизмов и эндогенным молекулярным паттернам, ассоциированным с повреждением (DAMP) клеток человека [6]. Это усложняет анализ потенциальной пользы или вреда в контексте инфекционных заболеваний [6,7,30,31]. Некоторые авторы предполагают, что про- и противовоспалительные эффекты кортикостероидов имеют двухфазную зависимость «доза-эффект» и временную взаимосвязь. Было высказано предположение, что низкие физиологические дозы кортикостероидов до инфекции поддерживают систему врожденного иммунитета в состоянии готовности и быстрого реагирования, тогда как более высокие дозы после начала сепсиса приводят к выраженным противовоспалительным эффектам для противодействия непропорциональному иммунологическому ответу [6]. Эволюционным обоснованием этого могло бы быть то, что физиологическая опасность обнаруживается и устраняется на ранней стадии, что приводит к сокращению продолжительности воспаления и улучшению исхода заболевания.



**РИСУНОК 2.** Геномная и негеномная регуляция действия кортикостероидов и их противовоспалительные эффекты у человека. ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ — интерлейкин; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

## КОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ВИРУСНЫХ И ДРУГИХ ИНФЕКЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Клинический опыт применения кортикостероидов при бактериальном и туберкулезном менингите восходит к 1950-м годам, а при энцефалите, вызванном вирусом простого герпеса (ВПГ), — к 1970-м [25,32–39]. Интересно, что применявшиеся кортикостероиды различались по конкретному препарату, дозировкам и продолжительности лечения; например, в плацебо-контролируемом исследовании бактериального менингита в 1960-х годах использовали внутривенный (в/в) метилпреднизолон по 40 мг каждые 6

часов в течение 12 дней [40]. Роль кортикостероидов при пневмококковом менингите в дальнейшем изучалась на моделях кроликов в 1980-х годах с применением доз метилпреднизолона, соответствующих 1 г в/в у человека [4,5]. Было показано, что метилпреднизолон снижает сопротивление оттоку ликвора [5], а дексаметазон, по сравнению с плацебо и метилпреднизолоном, также уменьшает отек и уровень лактата в спинномозговой жидкости [4]. Модель на нечеловекообразных приматах позволила предположить, что дексаметазон обладает лучшим проникновением в ЦНС по сравнению с преднизолоном [41]. Эти и подобные экспериментальные модели на животных помогли закрепить применение дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг каждые 6 часов в течение четырех дней ( $\approx 10$  мг для



взрослого человека массой 70 кг) в качестве кортикостероида выбора в последующих РКИ бактериального менингита в 1980-х и 1990-х годах [25,42–44]. Соображения о периоде полувыведения из плазмы ( $T_{1/2}$ ), составляющем 3,5–4,5 часа, и обычной продолжительности повышенного внутричерепного давления при бактериальном менингите, возможно, послужили основанием для назначения дексаметазона четыре раза в сутки в течение 4 дней. С фармакодинамической точки зрения выбранный режим представляется менее логичным, учитывая продолжительность противовоспалительного действия дексаметазона, составляющую 36–72 часа [24\*]. Проспективное клиническое исследование 2013 года также показало, что  $T_{1/2}$  дексаметазона в плазме у взрослых с пневмонией может достигать 9 часов [45]. Однако эти данные, вероятно, не были известны на момент проведения исследований, а текущий режим доказал свою эффективность в РКИ [25]. Дексаметазон в модифицированных дозах в зависимости от тяжести заболевания и при увеличенной продолжительности лечения также применялся в РКИ туберкулезного и криптококкового менингита с различными результатами [46–49].

Некоторые из первых случаев применения кортикостероидов при энцефалите, вызванном ВПГ-1, включали двух взрослых пациентов, получавших дексаметазон в дозе 5 мг каждые 6 часов в течение 14 и 22 дней соответственно, с последующим снижением до 4 мг каждые 8 часов на период неизвестной продолжительности [39]. С тех пор клиническое применение кортикостероидов расширилось и охватило широкий спектр вирусных инфекций ЦНС ввиду неудовлетворительного эффекта или отсутствия специфической противовирусной терапии для большинства нейротропных вирусов.

### ВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ

Кортикостероиды, как правило, не рекомендуются при вирусном менингите, однако иногда применяются в рамках эмпирической терапии бактериального менингита в ходе первичного диагностического обследования [50–53]. В недавнем крупном

проспективном популяционном когортном исследовании с участием 1025 взрослых, госпитализированных с вирусным менингитом в Дании, изучалось, ассоциировалось ли эмпирическое применение дексаметазона в дозе 10 мг каждые 6 часов с оценкой по шкале исходов Глазго от 1 до 4 баллов через 30 дней после выписки [54\*\*]. В общей сложности 36% пациентов получали дексаметазон по поводу первоначально подозреваемого бактериального менингита, медиана числа доз составила четыре (IQR 2–5). Для учета искажающего влияния тяжести заболевания был проведен анализ на основе псевдорандомизации (propensity-based analyses). В соответствии с предыдущими отчетами той же исследовательской группы, в данном исследовании не наблюдалось каких-либо общих или дозозависимых преимуществ либо неблагоприятных последствий эмпирического применения дексаметазона, хотя более тонкие нейрокогнитивные эффекты не оценивались [1\*,55,56]. В дополнительном анализе пациентов с энтеровирусным менингитом, получивших не менее пяти доз дексаметазона, был отмечен слабый сигнал потенциального вреда [взвешенное отношение шансов 3,08, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,36–6,94] [54\*\*]. Однако дополнительный анализ чувствительности показал, что остаточное искажение, связанное с тяжестью заболевания, являлось вероятной причиной этого поискового результата. В другом исследовании с участием 32 детей, у которых в конечном итоге был диагностирован вирусный или асептический менингит и которые эмпирически получали дексаметазон по поводу бактериального менингита, также было установлено, что все участники вернулись к нормальной повседневной активности в течение 3 дней после выписки [57]. Это контрастирует с результатами нескольких китайских наблюдательных исследований, указывающих на повышенный риск неблагоприятных исходов и смертности у детей с инфекцией, вызванной энтеровирусом 71 типа [58,59]. Наконец, на экспериментальной модели мышей было показано увеличение вирусной нагрузки и повышение смертности при лечении дексаметазоном, начатом в течение четырех дней после заражения, но не в более поздние сроки [60].

Синдром Рамсея–Ханта обусловлен реактивацией VZV из ганглия коленца, что приводит к параличу



лицевого нерва, и рекомендуется комбинированное лечение (вал)ацикловиром и кортикостероидами [61–63,64\*,65,66]. В недавнем проспективном популяционном когортном исследовании стойкий паралич лицевого нерва через 30 дней после выписки наблюдался у 6 из 16 (38%) пациентов, получавших адъювантные кортикостероиды по поводу синдрома Рамсея–Ханта и сопутствующего VZV-менингита, по сравнению с 12 из 20 (60%,  $P = 0,18$ ) пациентов, получавших только противовирусные препараты [61].

## ВИРУСНЫЙ МИЕЛИТ

Вирусный миелит вызывается прямым инфицированием нейронов или может возникать как параинфекционный феномен, вероятно, вследствие молекулярной мимикрии между патогенами и эпитопами в пределах ЦНС человека [67]. Было описано, что несколько вирусов способны проявляться в виде миелита, в том числе энтеровирусы, HTLV-1, WNV, вирус клещевого энцефалита (ТБЕ), VZV, ВПГ-2, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус Зика и ВИЧ. Острый поперечный миелит является наиболее тяжелым клиническим фенотипом и может быть частичным, полным или продольным. Обычно он возникает у подростков и молодых взрослых с ежегодной заболеваемостью приблизительно 1–4 случая на 1 000 000 человек [2]. Хотя вирусы действительно вызывают миелит, крупное одноцентровое ретроспективное когортное исследование показало, что наиболее частыми фоновыми состояниями являлись сосудистые или системные заболевания, рассеянный склероз, идиопатический миелит и заболевания спектра оптиконейромиелита (NMOSD) [68\*].

Энтеровирусы могут вызывать острый вялый миелит, главным образом у детей и при участии определенных штаммов, таких как D68, A71, D70 и полиовирусы [22,69]. Кортикостероиды применялись в нескольких наблюдательных когортных исследованиях без четких сигналов о пользе или вреде [70–72].

Миелопатия, ассоциированная с HTLV-1 (HAM), лечится с применением иммуносупрессивной терапии, включая кортикостероиды [28,73]. Недавно в японском исследовании проводилась

рандомизация пациентов с HAM на индукционную терапию в/в метилпреднизолоном в дозе 1 г в течение 3 дней по сравнению со стандартным лечением пероральным преднизолоном у восьми пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием (открытое исследование, ослепленная оценка конечных точек); и пероральным преднизолоном по сравнению с плацебо у 32 пациентов с медленно прогрессирующими нарушениями ходьбы (двойное слепое исследование) [74\*]. Первичные конечные точки включали комбинации функциональных шкал через 2 недели (Группа 1) и 24 недели (Группа 2) соответственно. Хотя были отмечены сигналы в пользу как в/в метилпреднизолона для индукции у пациентов с быстрым прогрессированием, так и перорального преднизолона у пациентов с медленным прогрессированием, исследование было ограничено малым размером выборки и не показало статистически значимых различий в функциональных исходах. Наблюдалось некоторые признаки улучшения воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости у пациентов, получавших преднизолон, по сравнению с плацебо. Следует отметить, что моноклональное антитело против CCR4 недавно продемонстрировало умеренную эффективность в замедлении прогрессирования заболевания при HAM, и ожидаются дальнейшие исследования [75,76].

Флавивирусы, такие как WNV и ТБЕ, иногда приводят к развитию миелита или острого вялого паралича и в ряде случаев лечатся кортикостероидами [77–79,80\*,81–83]. В недавнем итальянском ретроспективном наблюдательном когортном исследовании нейроинвазивной формы заболевания, вызванного WNV, проведенном в пяти больницах, не наблюдалось различий во внутрибольничной смертности или неврологических последствиях при выписке в зависимости от того, получали ли пациенты кортикостероиды в любое время в ходе госпитализации ( $n = 33$ ) или нет ( $n = 32$ ) [80\*]. Однако распределение случаев между менингитом, миелитом и энцефалитом было неясным, и исследование недостаточно учитывало искажение по назначению и ошибку бессмертного времени.

VZV также вызывает миелит в редких случаях, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [14,84–88]. Он может возникать вследствие прямого вирусного цитотоксического действия на нейрон или посредством VZV-опосредованного васкулита



[85,86]. Стандартное внутривенное введение ацикловира в дозе 10–15 мг/кг три раза в сутки (t.i.d.) в течение 14 дней в комбинации с кортикостероидами в форме перорального преднизона в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 5 дней без постепенной отмены было рекомендовано при VZV-васкулите на основании экспертного мнения и нескольких наблюдательных когортных исследований [14].

Синдром Эльсберга определяется как пояснично-крестцовый полирадикулит с миелитом или без него [89,90]. Популяционное когортное исследование показало, что синдром Эльсберга диагностируется примерно у 1,2 на 1 000 000 взрослых в год, преимущественно у молодых женщин [91\*]. Причиной являлся ВПГ-2 в 19/28 (68%), VZV в 2/28 (7%), и возбудитель остался неидентифицированным в 7/28 (25%) случаев. Кортикостероиды применялись у 4/28 (14%) пациентов, однако данные об исходах в зависимости от данного воздействия отсутствовали. Другое исследование с участием 30 пациентов с подозрением на синдром Эльсберга показало, что 13 (43%) из них получали кортикостероиды без четкой связи с исходом, хотя последующее наблюдение было лишь фрагментарным [92].

## ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Недавно был опубликован систематический обзор и мета-анализ опубликованных по 2020 год исследований, посвященных применению кортикостероидов при вирусном энцефалите [8&,\*]. Сообщения о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, прионных болезнях и подостром склерозирующем панэнцефалите были исключены. Авторы выявили 50 приемлемых исследований (37 описаний клинических случаев с участием 43 пациентов) и добавили неопубликованные данные о 155 пациентах из собственных центров. В совокупности это составило 281 человека с вирусным энцефалитом, из которых 120 (43%) получали адъювантные кортикостероиды. Только 10 наблюдательных когорт соответствовали критериям включения в мета-анализ. В число вовлеченных патогенов входили главным образом ВПГ-1, WNV, вирус кори, TBE, VZV и JEV. Исследования были гетерогенны в отношении

патогенов, схем лечения кортикостероидами (тип препарата, дозировка, продолжительность), оценки исходов, полноты последующего наблюдения и применения других адъювантных методов лечения. Воронкообразные графики указывали на наличие публикационной ошибки среди исследований, включенных в мета-анализ, а гетерогенность, оцененная с помощью I<sup>2</sup>, составила 30%. В целом, ни в систематическом обзоре, ни в мета-анализе с использованием модели случайных эффектов не было обнаружено ни пользы, ни вреда от применения адъювантных кортикостероидов при вирусном энцефалите.

Вдохновение для изучения кортикостероидов при энцефалите, вызванном ВПГ-1, было почерпнуто из ранних описаний клинических случаев с улучшением исходов у пациентов [39,93], а также из некоторых экспериментальных исследований, предполагавших уменьшение повреждения нейронов без увеличения вирусной нагрузки в головном мозге мышей и крыс, тогда как другие исследования этого не подтверждали [94–96]. За этим последовали два ретроспективных наблюдательных когортных исследования, проведенных одной и той же японской группой, которые показали улучшение исходов при добавлении кортикостероидов к ацикловиру при энцефалите, вызванном ВПГ-1 [97,98]. Однако ограничения дизайна исследований и размера выборки не позволили провести адекватную поправку на искажение по назначению. Немецкое исследование GACHE (German trial on Aciclovir and Corticosteroids in Herpes simplex virus Encephalitis) представляло собой РКИ, в которое за шесть лет удалось включить 41 пациента с ВПГ-энцефалитом, после чего оно было прекращено из-за недостаточного набора участников [99]. За ним последовало РКИ DexEncerph в Великобритании, которое успешно завершило набор запланированных 90 пациентов с энцефалитом, вызванным ВПГ-1 [100]. Первичным исходом являлось улучшение по индексу слуховой памяти 4-го издания Шкалы памяти Векслера. В ожидании официальной публикации результаты были представлены на нескольких международных конференциях, и адъювантное применение дексаметазона не было ассоциировано с исходом или повышенным риском нежелательных явлений.

Аналогичным образом, адъювантные кортикостероиды не продемонстрировали ни пользы, ни вреда в исследованиях энцефалита,



вызванного JEV [101–103], TBE [83,104,105], SLE [106], вирусом кори [107] и другими вирусами [8\*\*].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В совокупности, согласно имеющейся в настоящее время литературе, применение кортикостероидов при вирусном менингите не дает каких-либо очевидных преимуществ или пагубных эффектов. Вирусный миелит лечат противовирусными препаратами (если это применимо, например, при герпес-вирусах) и высокими дозами адъювантных кортикостероидов, такими как в/в метилпреднизолон по 1 г в течение 3–5 дней, что также составляет основу терапии идиопатического и неинфекционного воспалительного острого поперечного миелита [2]. Принимая во внимание риск развития нижнего парапареза и нарушений функции мочевого пузыря/кишечника, не было выявлено исследований, которые бы послужили основанием для изменения текущей практики ведения миелита. Наконец, в настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие рутинное применение адъювантных кортикостероидов при вирусном энцефалите.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, существует ли какое-либо общее

благоприятное противовоспалительное действие кортикостероидов с точки зрения сроков их назначения относительно начала заболевания, а также типа, дозы и продолжительности лечения кортикостероидами при различных видах вирусного энцефалита. Более того, аутоиммунный энцефалит может быть спровоцирован предшествующим вирусным энцефалитом, особенно анти-NMDA-рецепторный энцефалит после энцефалита, вызванного ВПГ-1, и вопрос о том, могут ли адъювантные кортикостероиды снизить подобные риски, также требует изучения.

Очевидное отсутствие вреда, связанного с краткосрочным применением адъювантных кортикостероидов, обосновывает необходимость создания столь востребованных крупных мультидисциплинарных синдромальных платформенных исследований с участием всех пациентов с подозрением на инфекционный или аутоиммунный энцефалит для улучшения диагностики и лечения этих сложных и угрожающих жизни состояний.

## ЛИТЕРАТУРА И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

Статьи, представляющие особый интерес, опубликованные в течение ежегодного периода обзора, были выделены следующим образом:

\*особый интерес

\*\*выдающийся интерес

1. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. *Brain* 2023; 146:3816–3825. Nationwide and population-based cohort study of all adults with viral meningitis in Denmark providing important clues about incidences, clinical characteristics, and prognosis.
2. Group\* TMCW. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002; 59:499–505.
3. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in

immunocompetent adults. *Lancet* 2019; 393:702–716.

4. Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985; 151:528–534.

5. Scheld WM, Dacey RG, Winn HR, et al. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis. Alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest* 1980; 66:243–253.

6. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol* 2017; 17:233–247.

7. Chastain DB, Spradlin M, Ahmad H, Henao-Martínez AF. Unintended consequences: risk of opportunistic infections associated with long-term glucocorticoid therapies in adults. *Clin Infect Dis* 2023; 78:e37–e56.

\*\*8. Hodzic E, Hasbun R, Granillo A, et al. Steroids for the treatment of viral



encephalitis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol* 2023; 270:3603–3615.

Important systematic review and meta-analysis of experiences with corticosteroids for viral encephalitis.

**9.** Duerlund LS, Nielsen H, Bodilsen J. Current epidemiology of infectious encephalitis: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2025; 31:515–521.

**10.** Venkatesan A. Emerging infectious encephalitides. *Curr Opin Neurol* 2021; 34:410–416.

**11.** Kenfak A, Eperon G, Schibler M, et al. Diagnostic approach to encephalitis and meningoencephalitis in adult returning travellers. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:415–421.

**\*\*12.** Cleaver J, Jeffery K, Klenerman P, et al. The immunobiology of herpes simplex virus encephalitis and postviral autoimmunity. *Brain* 2023; 147:1130–1148.

A thorough review of interesting immunological clues in patients with herpes simplex virus encephalitis and postviral autoimmune encephalitis.

**13.** Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol* 2014; 27:356–360.

**14.** Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8:731–740.

**15.** Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12:197–210.

**16.** Wang T, Town T, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med* 2004; 10:1366–1373.

**17.** DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nat Clin Pr Neurol* 2006; 2:264–275.

**18.** Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, et al. West Nile virus neuroinvasive disease. *Ann Neurol* 2006; 60:286–300.

**19.** Kumar M, Verma S, Nerurkar VR. Pro-inflammatory cytokines derived from West Nile virus (WNV)-infected SK-N-SH cells mediate neuroinflammatory markers and neuronal death. *J Neuroinflammation* 2010; 7:73.

**20.** Turtle L, Solomon T. Japanese encephalitis — the prospects for new treatments. *Nat Rev Neurol* 2018; 14:298–313.

**21.** Schubert RD, Hawes IA, Ramachandran PS, et al. Pan-viral serology implicates enteroviruses in acute flaccid myelitis. *Nat Med* 2019; 25:1748–1752.

**22.** Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet* 2021; 397:334–346.

**23.** Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and

management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9:30.

**\*24.** Haan BJ, Blackmon SN, Cobb AM, et al. Corticosteroids in critically ill patients: a narrative review. *Pharmacotherapy* 2024; 44:581–602.

A nice overview of use of corticosteroids for a range of critical illnesses with some relevant aspects for use in viral encephalitis as well.

**25.** Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, Beek D van de. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2018:CD004405.

**26.** Ratman D, Berghe WV, Dejager L, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 380:41–54.

**27.** Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation* 2000; 7:147–161.

**28.** King-Robson J, Hampton T, Rosadas C, et al. HTLV-1 encephalitis. *Pract Neurol* 2022; 22:60–63.

**29.** Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pr* 2021; 11:49–56.

**30.** van de Garde MD, Martinez FO, Melgert BN, et al. Chronic exposure to glucocorticoids shapes gene expression and modulates innate and adaptive activation pathways in macrophages with distinct changes in leukocyte attraction. *J Immunol* 2014; 192:1196–1208.

**31.** Galon J, Franchimont D, Hiroi N, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 2002; 16:61–71.

**32.** Imbert P, Jouvett M, Dumont R. [Rapid cure of pneumococcus meningitis with toxic state in an infant 13 months old, treated with ACTH and antibiotics]. *Pediatric* 1953; 8:725–727.

**33.** Gross HP, Verner JV, Weller JM. Pneumococcal meningitis treated with hydrocortisone, ACTH, and antibiotics. *Medical Bulletin Ann Arbor Mich* 1956; 22:329–331.

**34.** Ribble JC, Braude AI. ACTH and adrenal steroids in the treatment of pneumococcal meningitis in adults. *Am J Med* 1958; 24:68–79.

**35.** Lepper MH, Spies HW. Treatment of Pneumococcal meningitis: results when penicillin was used alone compared with those when penicillin and streptomycin were used together, with and without hydrocortisone: alternate patient studies. *AMA Arch Intern Med* 1959; 104:253–259.

**36.** Jensen K, Ranek L, Rosdahl N. Bacterial meningitis: a review of 356 cases with special reference to corticosteroid and antiserum treatment. *Scand J Infect Dis* 1969; 1:21–30.



37. Belsey MA, Hoffpauir CW, Smith MH. Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design on the interpretation of results. *Pediatrics* 1969; 44:503–513.
38. Johnson JR. Tuberculous meningitis: use of corticotropin as an adjunct to chemotherapy; case report and review of literature. *Am Rev Tuberc* 1955; 72:825–832.
39. Upton ARM, Foster JB, Barwick DD. Dexamethasone treatment in herpes-simplex encephalitis. *Lancet* 1971; 1:290–291.
40. deLemos RA, Haggerty RJ. Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. *Pediatrics* 1969; 44:30–34. Corticosteroids for central nervous system infections Bodilsen et al. 0951-7375 Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. www.co-infectiousdiseases.com 277 Copyright © 2025 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
41. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:202–207.
42. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1988; 319:964–971.
43. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324:1525–1531.
44. Gans F de, Beek D van de; Investigators ED in ABMS. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549–1556.
45. Spoorenberg SMC, Deneer VHM, Grutters JC, et al. Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:78–83.
46. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351:1741–1751.
47. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2016; 374:542–554.
48. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NTH, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2016; 374:124–134.
49. Donovan J, Bang ND, Imran D, et al. Adjunctive dexamethasone for tuberculous meningitis in HIV-positive adults. *N Engl J Med* 2023; 389:1357–1367.
50. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:992–1003.
51. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infection* 2016; 72:405–438.
52. Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States. *Clin Infect Dis* 2017; 65:359–363.
53. Ellis J, Harvey D, Defres S, et al. Clinical management of community-acquired meningitis in adults in the UK and Ireland in 2017: a retrospective cohort study on behalf of the National Infection Trainees Collaborative for Audit and Research (NITCAR). *BMJ Open* 2022; 12:e062698.
- \*\*54.** Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, et al. Dexamethasone in adults with viral meningitis: an observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2024; 31:87–92. A large population-based observational study exploring associations between number of dosages of dexamethasone and outcome in adults with viral meningitis.
55. Bodilsen J, Mens H, Midgley S, et al. Enterovirus meningitis in adults: a prospective nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2021; 97:e454–e463.
56. Jakobsen A, Skov MT, Larsen L, et al. Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 75:753–760.
57. Waagner DC, Kennedy WA, Hoyt MJ, et al. Lack of adverse effects of dexamethasone therapy in aseptic meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:918–922.
58. Ma H, He F, Wan J, et al. Glucocorticoid and pyrazolone treatment of acute fever is a risk factor for critical and life-threatening human enterovirus 71 infection during an outbreak in China. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:524–529.
59. Luo KW, Gao LD, Hu SX, et al. Hand, foot, and mouth disease in Hunan Province, China, 2009–2014: epidemiology and death risk factors. *PLoS One* 2016; 11:e0167269.
60. Shen FH, Shen TJ, Chang TM, et al. Early dexamethasone treatment exacerbates enterovirus 71 infection in mice. *Virology* 2014; 464:218–227.
61. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, et al. Ramsay Hunt syndrome and concurrent varicella-zoster virus meningitis in Denmark: a nationwide cohort study. *J Med Virol* 2023; 95:e29291.
62. Uscategui T, Doree C, Chamberlain IJ, Burton MJ. Corticosteroids as adjuvant to antiviral treatment in Ramsay Hunt syndrome (herpes zoster oticus with facial palsy) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006852.



63. Monsanto R, Bittencourt A, Neto NB, et al. Treatment and prognosis of facial palsy on Ramsay Hunt Syndrome: results based on a review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2016; 20:394–400.
- \*64. Furukawa T, Abe Y, Ito T, et al. Benefits of high-dose corticosteroid and antiviral agent combination therapy in the treatment of House-Brackman Grade VI Ramsay Hunt Syndrome. *Otol Neurotol* 2022; 43:e773–e779.
- Contemporary study highlighting the potential positive yield of adjunctive corticosteroids for Ramsay Hunt syndrome.
65. Ru JA de, van Benthem PPG. Combination therapy is preferable for patients with Ramsay Hunt Syndrome. *Otol Neurotol* 2011; 32:852–855.
66. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, et al. Treatment of Ramsay hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41:353–357.
67. Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, et al. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurol* 2005; 11:2–18.
- \*68. Murphy OC, Barreras P, Villabona-Rueda A, et al. Identification of specific causes of myelopathy in a large cohort of patients initially diagnosed with transverse myelitis. *J Neurol Sci* 2022; 442:120425.
- Important study of different causes of myelitis at a tertiary care center.
69. Messacar K, Tyler KL. Enterovirus D68-associated acute flaccid myelitis. *JAMA* 2019; 321:831–832.
70. Greenberg B, Plumb P, Cutter G, et al. Acute flaccid myelitis: long-term outcomes recorded in the CAPTURE study compared with paediatric transverse myelitis. *BMJ Neurol Open* 2021; 3:e000127.
71. Haren KV, Ayscue P, Waubant E, et al. Acute flaccid myelitis of unknown etiology in California. *JAMA* 2015; 314:2663–2671.
72. Messacar K, Schreiner TL, Maloney JA, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet* 2015; 385:1662–1671.
73. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 1:15012.
- \*74. Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy: a randomized controlled trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; 14:136.
- RCT of high-dose vs. standard corticosteroids for severe HTLV-1 associated myelopathy and for standard dose corticosteroids vs. placebo for nonsevere HTLV\_1 associated myelopathy.
75. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med* 2018; 378:529–538.
76. Meyerowitz EA, Mukerji SS, Harrold GK, et al. Mogamulizumab for treatment of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a single-center US-based series. *Clin Infect Dis* 2023; 77:851–856.
77. Pyrgos V, Younus F. High-dose steroids in the management of acute flaccid paralysis due to West Nile Virus infection. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:509–512.
78. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. West Nile Virus-associated Flaccid Paralysis Outcome - Volume 12, Number 3—March 2006 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:514–516.
79. Bode AV, Sejvar JJ, Pape WJ, et al. West Nile Virus disease: a descriptive study of 228 patients hospitalized in a 4-county region of Colorado in 2003. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1234–1240.
80. Colaneri M, Lissandrin R, Calia M, et al. The WEST Study: a retrospective and multicentric study on the impact of steroid therapy in West Nile encephalitis. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10:ofad092.
- Recent study examining experiences with use of corticosteroids and associations with outcome in West Nile Virus CNS infections in Italy.
81. Alker A. West Nile virus-associated acute flaccid paralysis. *BMJ Case Rep* 2015; 2015:bcr2014206480.
82. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet* 2008; 371:500–509.
83. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017; 24:1214–1261.
84. Corral C, Quereda C, Muriel A, et al. Clinical spectrum and prognosis of neurological complications of reactivated varicella-zoster infection: the role of immunosuppression. *J Neurovirol* 2020; 26:696–703.
85. Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y, et al. Varicella zoster virus vasculopathy. *Neurology* 2018; 218:S107–S112.
86. Devinsky O, Cho ES, Petito CK, Price RW. Herpes zoster myelitis. *Brain* 1991; 114:1181–1196.
87. Lionnet F, Pulik M, Genet P, et al. Myelitis due to Varicella-Zoster virus in two patients with AIDS: successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis* 1996; 22:138–140.
88. Lameiras C, Jesus RP de, Flor-de-Lima B, et al. A case of Varicella-Zoster virus meningomyelitis in an HIV-1-infected patient: facing the challenges related to its management and prognosis. *Cureus* 2022; 14:e27652.
89. Oates JK, Greenhouse PeterRDH. Retention of urine in anogenital herpetic infection. *Lancet* 1978; 311:691–692.



90. Nsoga MTN, Accorroni A, Mamin A, Schibler M. Primary HSV-2 infection complicated by radiculomyelitis in a young immunocompetent female patient with inherited chromosomally integrated HHV-6: a case report. *Viruses* 2022; 14:1979.
- \*91. Petersen PT, Bodilsen J, Jepsen MPG, et al. Viral lumbosacral radiculitis (Elsberg syndrome) in Denmark. *Infection* 2024; 52:839–846.  
A population-based cohort study of adults with Elsbergs syndrome and use of corticosteroids.
92. Savoldi F, Kaufmann TJ, Flanagan EP, et al. Elsberg syndrome: a rarely recognized cause of cauda equina syndrome and lower thoracic myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017; 4:e355.
93. Koskiniemi ML, Vaheri A, Valtonen S, et al. Trial with human leucocyte interferon and vidarabine in herpes simplex virus encephalitis: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Med Scand* 1982; 212(S668):150–160.
94. Thompson KA, Blessing WW, Wesselingh SL. Herpes simplex replication and dissemination is not increased by corticosteroid treatment in a rat model of focal Herpes encephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6:25–32.
95. Meyding-Lamade UK, Oberlinner C, Rau PR, et al. Experimental herpes simplex virus encephalitis: a combination therapy of acyclovir and glucocorticoids reduces long-term magnetic resonance imaging abnormalities. *J Neurovirol* 2003; 9:118–125.
96. Baringer JR, Klassen T, Grumm F. Experimental herpes simplex virus encephalitis: effect of corticosteroids and pyrimidine nucleoside. *Arch Neurol* 1976; 33:442–446.  
CNS infections
97. Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1544–1549.
98. Taira N, Kamei S, Morita A, et al. Predictor of a prolonged clinical course in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. *Intern Med* 2009; 48:89–94.
99. Meyding-Lamade U, Jacobi C, Martinez-Torres F, et al. The German trial on Aciclovir and Corticosteroids In Herpes-simplex-virus-Encephalitis (GACHE): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurological Res Pract* 2019; 1:26.
100. Whitfield T, Fernandez C, Davies K, et al. Protocol for DexEnceph: a randomised controlled trial of dexamethasone therapy in adults with herpes simplex virus encephalitis. *BMJ Open* 2021; 11:e041808.
101. Hoke CH, Vaughn DW, Nisalak A, et al. Effect of high-dose dexamethasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis* 1992; 165:631–637.
102. Sarkari NBS, Thacker AK, Barthwal SP, et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: clinical profile of 1,282 adult acute cases of four epidemics. *J Neurol* 2012; 259:47–57.
103. Rathi AK, Kushwaha KP, Singh YD, et al. JE virus encephalitis: 1988 epidemic at Gorakhpur. *Indian Pediatr* 1993; 30:325–333.
104. Mickien\_e A, Laiskonis A, G€unther G, et al. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:650–658.
105. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, et al. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults—analysis of 669 patients. *J Neurovirology* 2020; 26:565–571.
106. Sauer CM. St. Louis encephalitis: clinical course and response to corticosteroids. *IMJ III Me´d J* 1977; 151:183–186.
107. Karelitz S, Eisenberg M. Measles encephalitis. *Pediatrics* 1961; 27: 811–818