



Комарова Ю.А.¹ ✉, Соловей Н.В.¹, Карпов И.А.²

¹ Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ранняя диагностика герпетического менингоэнцефалита как актуальная проблема современного практического здравоохранения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея написания статьи, обзор литературы, сбор материала, обработка, написание текста – Комарова Ю.А.; обзор литературы, сбор материала, обработка, редактирование, написание текста – Соловей Н.В.; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Карпов И.А.

Подана: 10.09.2025

Принята: 15.09.2025

Контакты: komar-yulya@yandex.ru

Резюме

Герпетический менингоэнцефалит – тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание, которое нередко заканчивается летальным исходом при отсутствии своевременно начатого правильного лечения. Возможно, по причине низкой настороженности среди врачей диагноз «энцефалит» зачастую ставится с опозданием. В трудностях постановки диагноза играет роль и тот факт, что на ранних этапах заболевания симптомы могут быть неспецифичными. В клинической практике такие симптомы, как появление у пациента судорог, очагового неврологического дефицита, нарушение уровня сознания, аномальное поведение, не всегда сопровождаются включением диагноза «менингоэнцефалит» в спектр дифференцируемых заболеваний. В статье сделан акцент на то, как заподозрить патологию в начале заболевания. Ключом к диагностике герпетического энцефалита является комплексный подход, включающий в себя сочетание клинической оценки, анализа цереброспинальной жидкости, нейровизуализации и ПЦР-тестирования. В статье также освещаются вопросы о роли серологического исследования и возможных ошибках при попытке выставить диагноз герпетического энцефалита только по результатам МРТ головного мозга.

Ключевые слова: герпетический менингоэнцефалит, ранняя диагностика, люмбальная пункция, нейровизуализация, ПЦР

Kamarova Y.¹ ✉, Salavei M.¹, Karpov I.²

¹ City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Early Diagnosis of Herpetic Meningoencephalitis as an Urgent Problem in Modern Practical Healthcare

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: idea for writing an article, literature review, collection of material, processing, writing the text – Kamarova Y.; literature review, collection of material, processing, editing, writing the text – Salavei M.; final approval of the article version for publication – Karpov I.

Submitted: 10.09.2025

Accepted: 15.09.2025

Contacts: komar-yulya@yandex.ru

Abstract

Herpetic meningoencephalitis is a severe, often disabling disease that often ends in death if proper treatment is not started in a timely manner. Perhaps due to low alertness among doctors, the diagnosis of encephalitis is often made late. The fact that symptoms may be non-specific at early stages of the disease also plays role in the difficulties of diagnosis. In clinical practice, symptoms such as the appearance of seizures, focal neurological deficit, impaired level of consciousness, abnormal behavior are not always accompanied by the inclusion of the diagnosis of "meningoencephalitis" in the spectrum of differentiated diseases. The article focuses on how to suspect pathology at the onset of the disease. The key to diagnosing herpes encephalitis is a comprehensive approach that includes a combination of clinical assessment, cerebrospinal fluid analysis, neuroimaging and PCR testing. The article also highlights the role of serological testing and possible errors when trying to diagnose herpes encephalitis based only on the results of MRI of the brain.

Keywords: herpes meningoencephalitis, early diagnosis, lumbar puncture, neuroimaging, PCR

Менингоэнцефалит определяется наличием воспалительного процесса мозговых оболочек (преимущественно мягкой и паутинной) и вещества головного мозга в сочетании с клиническими проявлениями неврологической дисфункции и может быть следствием инфекционных, постинфекционных и неинфекционных причин [1, 2]. Этиологический фактор удается выявить менее чем в 50% случаев, отчасти из-за отсутствия консенсуса в отношении определений случаев и стандартизированных диагностических подходов [2]. В структуре установленных причин заболевания инфекция составляет примерно 50% случаев и является наиболее часто выявляемой этиологической категорией энцефалита [3].

Согласно результатам многочисленных эпидемиологических исследований, в том числе выполненных в последние годы, наиболее распространенная причина спорадического энцефалита – вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) [4]. Данная нозологическая форма имеет частоту 2–4 случая на 1 млн населения в год, однако заболеваемость может варьировать в зависимости от региона [5]. Герпетический

энцефалит встречается во всех возрастных группах, однако на возраст от 6 месяцев до 20 лет и старше 50 лет приходится до половины всех случаев заболевания [5].

Герпетические инфекции известны со времен Древней Греции. Слово «герпес» переводится как «ползущий». Относится к герпетическим поражениям кожи. Гудпасчер и другие исследователи еще в 1929 г. опубликовали данные, что материал из герпетических поражений губ и гениталий вызывает энцефалит при попадании в скарифицированную роговлицу или кожу кроликов [6]. В 1920-х гг. комиссия Мэтьюсона была одной из первых, кто предположил, что ВПГ вызывает энцефалит у людей [7]. Первый отчет о педиатрическом случае ВПГ-энцефалита был опубликован в 1941 г. [8]. Первый случай у взрослого человека, 25-летнего мужчины, с головной болью, лихорадкой, афазией и расширением левого зрачка был зарегистрирован в 1944 г. [9]. При патологоанатомическом исследовании в левой височной доле, среднем мозге и мосту у него были обнаружены многочисленные петехии и экхимозы с периваскулярными лимфоцитарными манжетками, выявлены внутриядерные включения и выделен вирус из головного мозга. Со времени этих первых сообщений достигнут значительный прогресс в понимании вопросов патофизиологии, диагностики и лечения ВПГ-энцефалита.

ВПГ-1 является одним из 8 вирусов герпеса человека (ВГЧ). Герпесвирусы – это крупные вирусы с двухцепочечной ДНК, которые хорошо адаптированы к заражению человека, после попадания в организм остаются в нем пожизненно преимущественно в состоянии латенции и легко передаются между людьми. Считается, что в течение жизни ВПГ-1 инфицируется 60–90% популяции [10]. Такая распространенная инфицированность не позволяет использовать серологические методы диагностики (определение IgG к возбудителю) для верификации потенциально ассоциированных с ним неврологических поражений – большинство пациентов будут иметь антитела к ВПГ вне зависимости от того, играет ли он роль в данной клинической ситуации или нет. Именно поэтому для верификации ВПГ-ассоциированных поражений нервной системы используют преимущественно прямые методы диагностики, прежде всего ПЦР цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

ВПГ первично проникает в организм через эпителий слизистых оболочек или микротравмы кожи, а затем посредством взаимодействия с гликозаминогликанами клеточной поверхности, такими как гепарансульфат [11], и молекулами клеточной адгезии, такими как нектин-1 [12, 13], вирус инфицирует окончания сенсорных нейронов и перемещается к их телу в ганглий посредством быстрого ретроградного аксонального транспорта [14, 15]. Механизмы, с помощью которых ВПГ может распространяться в ЦНС, неясны и остаются областью дискуссий. Наиболее вероятные пути включают ретроградный транспорт через обонятельный или тройничный нервы или гематогенную диссеминацию [13, 16, 17].

Вирусный тропизм к орбитофронтальной и мезиотемпоральной долям в большинстве случаев свидетельствует против гематогенной диссеминации. Экспериментальные данные на животных подтверждают передачу в ЦНС тройничным и/или обонятельным путями и позволяют предположить, что вирионы могут распространяться в контралатеральную височную долю через переднюю спайку [17].

Является ли ВПГ-энцефалит реактивацией латентного вируса или вызван первичной инфекцией, также является предметом споров; оба варианта возможны. Предполагаемые патогенетические механизмы включают реактивацию латентного ВПГ

в тройничных ганглиях с последующим распространением инфекции на височные и лобные доли, первичную инфекцию ЦНС или, возможно, реактивацию латентного вируса в самой паренхиме головного мозга [4]. По крайней мере в половине случаев штамм ВПГ, вызывающий энцефалит, отличается от штамма, вызывающего герпетические поражения кожи у того же пациента, что предполагает и возможность первичной инфекции ЦНС [18].

Ключом к раннему распознаванию и лечению ВПГ-энцефалита является знание синдрома менингоэнцефалита, который включает изменение психического статуса (обычно в течение 24 часов и более) в сочетании с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками воспаления паренхимы головного мозга. Данные, предполагающие воспаление головного мозга, могут включать лихорадку, впервые возникшие фокальные или генерализованные судороги, очаговую неврологическую симптоматику, плеоцитоз спинномозговой жидкости (≥ 5 клеток/мкл), а также радиологические и/или нейрофизиологические отклонения (например, контрастируемые очаги при магнитно-резонансной томографии или отклонения, потенциально ассоциированные с энцефалитом, при электроэнцефалографии) [2]. Энцефалит следует отличать от энцефалопатии – более широкого понятия, которая также проявляется клинически дезориентацией, спутанностью сознания, поведенческими и другими когнитивными изменениями, но чаще возникает как следствие множества других невоспалительных поражений ЦНС.

На начальной стадии энцефалита у многих пациентов наблюдаются неспецифические (продромальные) симптомы, которые могут быть приняты за инфекцию верхних дыхательных путей или другую системную инфекцию. В большинстве случаев ВПГ-энцефалита затем проявляются классические признаки и симптомы энцефалита, которые без лечения прогрессируют в течение нескольких дней [19, 20]. Наиболее частые проявления включают энцефалопатию (с превалированием дезориентации, когнитивно-мнестических и поведенческих нарушений), лихорадку, судороги, головные боли, реже очаговый неврологический дефицит [4]. Хотя клинические особенности ВПГ-энцефалита хорошо описаны во многих крупных эпидемиологических исследованиях, данным проявлениям не хватает специфичности. В силу этого, а также, возможно, по причине отсутствия настороженности среди врачей и относительно редкой встречаемости диагноз «энцефалит» зачастую ставится с опозданием, что влияет на прогноз жизни и исход заболевания. Как следствие, поздняя госпитализация и задержка назначения этиотропной терапии при ВПГ-1-энцефалите являются ключевыми факторами, имеющими катастрофические последствия для пациентов: часто в исходе заболевания развивается стойкий грубый неврологический дефицит или даже возможен неблагоприятный исход.

Отдельно следует обратить внимание на особенности течения герпетического энцефалита у лиц пожилого возраста. Клиническая практика показывает, что для этой категории пациентов часто злоупотребляют диагнозами «дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация», «прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии», «деменция», «энцефалопатия смешанного генеза» и т. д. Врача должно насторожить прежде всего остро развивающаяся и быстро прогрессирующая когнитивная дисфункция, дезориентация, поведенческие нарушения и т. д., при этом очень много информации о базовом нейropsychиатрическом статусе пожилого пациента можно получить, пообщавшись с его родственниками либо лицами, осуществляющими

уход. Для возрастных лиц описаны особенности течения герпетического энцефалита: подострое начало, превалирование прогрессирующих амнестических и когнитивных нарушений, нарушение поведения, сенсорная афазия, прогрессирующая спутанность сознания и синдром лобной доли (снижение самоконтроля, предвидения, творческой активности и спонтанных действий), прогрессирующая дизартрия + гиперсаливация [21]. В случае малейшего подозрения на острое потенциально излечимое органическое поражение ЦНС такой пациент нуждается в дополнительном обследовании на уровне стационара (минимально неврологическом осмотре, люмбальной пункции и нейровизуализации).

В практике УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска обращают на себя внимание частые расхождения диагнозов между направляющей организацией и окончательным диагнозом. Среди них нередко присутствуют следующие формулировки направительного диагноза, всегда настораживающие опытных клиницистов: «ОРВИ. Гипертермия», «ОРВИ. Судорожный синдром», «ОРВИ, тяжелое течение», «ОРЗ. Гипертоникоз» и др. Данные формулировки косвенно свидетельствуют, что клиническая картина заболевания изначально не укладывалась в рамки банальной острой респираторной инфекции, что и находит отражение во второй части таких диагнозов. В целом острые респираторные заболевания, за некоторым исключением: пандемические варианты гриппа и SARS-CoV-2, отдельные случаи гриппа на фоне эпидемических вспышек, не склонны протекать с развитием гипертермии, судорог, выраженной энцефалопатии и в целом в тяжелой форме. В процессе дальнейшего обследования таких пациентов нередко выявлялась нейроинфекция, в частности герпетический менингоэнцефалит, либо иная нозология (внебольничные пневмонии, сепсис, синдром стафилококкового или стрептококкового токсического шока и т. д.).

В целом следует помнить, что появление у пациента любых судорог, очагового неврологического дефицита, аномального поведения, потери либо спутанности сознания, дезориентации уже должно включать менингоэнцефалит в спектр дифференцируемых заболеваний. Наличие при этом лихорадочно-интоксикационного синдрома и/или синдрома внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота и рвота, гиперестезия) существенно повышает вероятность у пациента менингоэнцефалита и обязательно требует дальнейшего обследования в условиях стационара.

Проведение люмбальной пункции в данной ситуации имеет жизненно важное значение для того, чтобы отличить энцефалит от энцефалопатии и, следовательно, для назначения правильного лечения. Данная манипуляция легко выполнима практически в любых условиях (на уровне приемного отделения, в общесоматических и реанимационных отделениях), позволяет получить ЦСЖ для общеклинического (оценка клеточного состава, уровня белка, глюкозы, лактата и т. д.) и молекулярно-генетического исследования (ПЦР на ДНК ВПГ-1, 2, вируса варицелла-зостер и другие возбудители), культурального посева и микроскопии с различными окрасками. Нейровизуализация перед выполнением люмбальной пункции требуется, как правило, редко, обычно у пациентов с остро возникшим грубым очаговым неврологическим дефицитом (за исключением изолированных парезов черепных нервов), отеком дисков зрительного нерва, продолжающимися либо неконтролируемыми судорогами, уровнем сознания по ШКГ менее 12 баллов.

Необходимо учитывать, что ложноотрицательные результаты ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ могут быть результатом более низкой вирусной нагрузки в первые 72 часа или из-за наличия крови в СМЖ, так как гемоглобин может влиять на результат ПЦР. Ложноотрицательный результат ПЦР также может быть связан с терапией ацикловиром, продолжающейся более 48 ч. Отрицательный результат ПЦР у пациента с высокой клинической вероятностью герпетического энцефалита, полученный в течение 3 дней с момента появления симптомов, следует повторить, чтобы окончательно определиться с диагнозом. В случае высокой вероятности герпетического энцефалита клинически, несмотря на первый отрицательный результат ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ, рекомендуется продолжать терапию внутривенным ацикловиром и повторить люмбальную пункцию и ПЦР на ДНК ВПГ в течение последующих 3–7 дней [22].

Положительный результат ПЦР на ДНК ВПГ в крови, хотя и был зарегистрирован у новорожденных и иммунодефицитных пациентов с герпетическим энцефалитом, в целом не характерен для большинства случаев ВПГ-энцефалита [23]. Соответственно, положительный результат детекции генетического материала возбудителя в крови может быть полезным при невозможности быстро выполнить люмбальную пункцию у данной категории пациентов, но отрицательный результат ни в коей мере не исключает вероятность ВПГ-энцефалита и требует дополнительного ПЦР-исследования ЦСЖ.

Таким образом, подход к диагностике герпетического энцефалита включает в себя сочетание клинической оценки, анализа ЦСЖ, нейровизуализации и ПЦР-тестирования с акцентом на раннее и своевременное обнаружение вируса. Серологические исследования крови на антитела к ВПГ не имеют диагностической ценности при постановке диагноза «герпетический энцефалит» в связи с высокой распространенностью латентной инфекции в популяции.

Следует быть осторожными при попытке выставить диагноз герпетического энцефалита только по результатам МРТ головного мозга, особенно если ПЦР ЦСЖ была многократно отрицательной или не выполнялась вовсе. Схожие нейровизуализационные изменения, имитирующие герпетический энцефалит, могут быть при аутоиммунном лимбическом энцефалите [24] и глиобластоме [25, 26].

При предположении о наличии у пациента менингоэнцефалита до окончательного уточнения его этиологии всегда как можно раньше следует инициировать эмпирическую противовирусную терапию. Внутривенный ацикловир в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч. (при нормальной функции почек) является средством выбора при энцефалите ВПГ-1, что позволяет снизить летальность при этом заболевании с 70% до 10–15% [1, 4, 22]. Альтернативой может служить ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 ч. внутривенно капельно, обладающий аналогичной активностью в отношении ВПГ-1, 2, ВЗВ, ВЭБ, более широкой активностью в отношении ЦМВ, ВГЧ-6 и -8, и менее выраженной нефротоксичностью (предпочтительно в виде стартовой терапии у пациентов с изначально нарушенной функцией почек). В качестве ступенчатой терапии по мере стабилизации состояния пациента с герпетическим энцефалитом возможен переход на пероральный валацикловир в дозе 1000 мг каждые 8 ч. Важно еще раз подчеркнуть, что ацикловир назначается при любом неуточненном менингоэнцефалите до исключения герпетической природы последнего, что значит дважды отрицательный результат исследований ЦСЖ на ВПГ в образцах ЦСЖ, полученных с интервалом

в 3–4 дня, либо отсутствие характерных патологических изменений на МРТ головного мозга, либо альтернативный диагноз, объясняющий состояние пациента.

Существует ряд мероприятий, позволяющих существенно снизить вероятность развития острого повреждения почек при назначении внутривенного ацикловира и его аналогов:

- необходимо изначально оценить функцию почек (скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина) и скорректировать дозу ацикловира в зависимости от этих показателей, исходя из исходной 10 мг/кг каждые 8 ч;
- важно не допускать системной дегидратации организма – адекватная гидратация существенно снижает риск острого почечного повреждения;
- не следует использовать дозы ацикловира выше традиционно рекомендуемых, так как они не улучшают эффективность лечения и исходы, но дают больший процент нежелательных явлений;
- не следует использовать внутривенное назначение ацикловира слишком долго (помним про вариант ступенчатой терапии с переходом на пероральный валацикловир у стабильных пациентов);
- медленное введение препарата в течение 1–2 ч. также снижает риски нефротоксичности;
- следует избегать одновременного назначения других нефротоксичных средств, таких как НПВП, петлевые диуретики, гликопептиды.

Коррекция дозы ацикловира в зависимости от клиренса креатинина описана в инструкциях по применению к препарату. Клиренс креатинина можно рассчитать по формулам с помощью калькуляторов (многие доступны онлайн), но у реанимационных пациентов лучше определять клиренс креатинина традиционным способом (пробой Реберга).

Длительность лечения герпетического энцефалита у иммунокомпетентных пациентов обычно составляет 14 дней, у иммунокомпрометированных – 21 день [22]. К моменту окончания терапии обязательно выполняется повторная ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ, и если результат ПЦР отрицательный, противовирусная терапия прекращается. В случае повторно положительной ПЦР, что встречается крайне редко у иммунокомпетентных пациентов, терапия ацикловиром или аналогами пролонгируется еще на 7 дней. Затем повторно выполняется люмбальная пункция и ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ. Противовирусная терапия продолжается до получения отрицательного результата ПЦР. У пациентов с выраженной иммуносупрессией (например, после трансплантации гемопоэтических клеток или солидных органов) сохранение позитивной ПЦР может требовать пролонгации противовирусной терапии до 28 дней и более.

В случае если по какой-либо причине нет возможности быстро выполнить нейровизуализационное исследование и/или люмбальную пункцию, терапия внутривенным ацикловиром начинается как можно раньше. Выполнение нейровизуализации и люмбальной пункции не должно задерживать назначение эмпирических противомикробных препаратов при любом инфекционном поражении ЦНС (прерогатива лечения тяжелых пациентов перед диагностикой). Летальность при герпетическом энцефалите до внедрения ацикловира достигала 70%. Согласно результатам последних исследований она колеблется в пределах 6,0–15,0% (например, в когортном исследовании во Франции внутригоспитальная летальность составила 5,5% в целом и до 11,9% среди пациентов отделения интенсивной терапии) [27]. В Городской

клинической инфекционной больнице г. Минска с 2016 по 2023 г. пролечены 17 пациентов с верифицированным энцефалитом ВПГ-1 (средний возраст 43,3 года, 10 женщин), при этом 5 пациентов нуждались изначально в госпитализации в ОРИТ, а летальность составила 1/17 (5,8%). Существует множество различных предикторов неблагоприятного исхода герпетического энцефалита: пожилой возраст, развитие комы, сопутствующие заболевания и т. д., однако единственно модифицируемым фактором, благоприятно влияющим на прогноз, является как можно более раннее назначение внутривенного ацикловира при подозрении на ВПГ-1-энцефалит [19, 28].

Герпетические инфекции преследовали человечество на протяжении тысячелетий, но лишь в 70-х гг. XX века был разработан ацикловир – препарат для этиотропной терапии данной группы инфекций, кардинально изменивший ситуацию. Своевременная диагностика герпетического менингоэнцефалита и быстрое назначение противовирусной терапии существенно улучшают прогноз заболевания, спасают жизни пациентов и уменьшают риск инвалидизирующих неврологических последствий. Именно поэтому любому клиницисту крайне важно знать ключевые проявления менингоэнцефалита, помнить о данной нозологии, понимать логику обследования и лечения и своевременно обращаться за помощью к более опытным коллегам в случае наличия сомнений в диагнозе, обследовании или лечении таких пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(3):303–327. Available at: <https://doi.org/10.1086/589747>
2. Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C., et al. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(8):1114–1128. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
3. Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Current opinion in neurology*. 2015;28(3):277–282. Available at: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000199>
4. Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2016;13(3):493–508. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>
5. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral research*. 2009;83(3):207–213. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.010>
6. Goodpasture E.W. Herpetic infection, with especial reference to involvement of the nervous system. 1929. *Medicine*. 1993;72(2):125–135. Available at: <https://doi.org/10.1097/00005792-199303000-00006>
7. Matheson Commission. *Epidemic encephalitis: etiology, epidemiology, treatment*. Report of a survey by the Mathewson Commission. New York: Columbia university Press; 1929.
8. Smith M.G., Lennette E.H., Reames H.R. Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. *The American journal of pathology*. 1941;17(1):55–68.1.
9. Zarafonitis C.J., Smadel J.E. Fatal Herpes Simplex Encephalitis in Man. *The American journal of pathology*. 1944;20(3):429–445.
10. Smith J.S., Robinson N.J. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(Suppl 1):S3–S28. Available at: <https://doi.org/10.1086/343739>
11. Shieh M.T., Spear P.G. Herpesvirus-induced cell fusion that is dependent on cell surface heparan sulfate or soluble heparin. *Journal of virology*. 1994;68(2):1224–1228. Available at: <https://doi.org/10.1128/JVI.68.2.1224-1228.1994>
12. Mata M., Zhang M., Hu X., Fink D.J. HveC (nectin-1) is expressed at high levels in sensory neurons, but not in motor neurons, of the rat peripheral nervous system. *Journal of neurovirology*, 2001;7(5):476–480. Available at: <https://doi.org/10.1080/135502801753170336>
13. Shukla N.D., Tiwari V., Valyi-Nagy T. Nectin-1-specific entry of herpes simplex virus 1 is sufficient for infection of the cornea and viral spread to the trigeminal ganglia. *Molecular vision*. 2012;18:2711–2716.
14. Diefenbach R.J., Miranda-Saksena M., Douglas M.W., Cunningham A.L. Transport and egress of herpes simplex virus in neurons. *Reviews in medical virology*. 2008;18(1):35–51. Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.560>
15. Smith G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again. *Annual review of microbiology*. 2012;66:153–176. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150051>
16. Mori I., Nishiyama Y., Yokochi T., Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *Journal of neurovirology*. 2005;11(2):129–137. Available at: <https://doi.org/10.1080/13550280590922793>

17. Jennische E., Eriksson C.E., Lange S., et al. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *Journal of neurovirology*. 2015;21(2):129–147. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0312-0>
18. Whitley R., Lakeman A.D., Nahmias A., Roizman B. Dna restriction-enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. *The New England journal of medicine*. 1982;307(17):1060–1062. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198210213071706>
19. Singh T.D., Fugate J.E., Hocker S., et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *Journal of neurology*; 2016; 263(2), 277–289. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7960-8>
20. Riancho J., Delgado-Alvarado M., Sedano M.J., et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(10):1879–1881. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1475-9>
21. Ozturk S., Ege F. Encephalitis in Elderly Population [Internet]. Pathogenesis of Encephalitis. InTech; 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/20430>
22. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(2):155–159. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-155>
23. Ak A.K., Bhutta B.S., Mendez M.D. Herpes simplex encephalitis. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024.
24. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2016;15(4):391–404. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
25. Wang J., Luo B. Glioblastoma masquerading as herpes simplex encephalitis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2015;114(12):1295–1296. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.07.012>
26. Nam T.S., Choi K.H., Kim M.K., Cho K.H. Glioblastoma mimicking herpes simplex encephalitis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2011;50(2):119–122. Available at: <https://doi.org/10.3340/jkns.2011.50.2.119>
27. Jouan Y., Grammatico-Guillon L., Espitalier F., et al. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):345. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1046-y>
28. Erdem H., Cag Y., Ozturk-Engin D., et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3084–3089. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.05016-14>