

25. Liew Y., Retinasamy T., Arulsamy A., Ali I., Jones N.C., O'Brien T.J., Shaikh M.F. Neuroinflammation: A Common Pathway in Alzheimer's Disease and Epilepsy. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023; 94(s1): S253–S265. DOI: 10.3233/JAD-230059
26. Alcantara-Gonzalez D., Villasana-Salazar B., Peña-Ortega F. Single amyloid-beta injection exacerbates 4-aminopyridine-induced seizures and changes synaptic coupling in the hippocampus. *Hippocampus*. 2019; 29: 1150–1164. DOI: 10.1002/hipo.23126
27. Dou W., Zhao L., Su C. et al. A quantitative MRI index for assessing the severity of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy. *BMC Medical Imaging*. 2020; 20: 42. DOI: 10.1186/s12880-020-00440-z
28. Saidlitz P., Voisin T., Vellas B. et al. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: a literature review. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2014; 18 (7): 723–740. DOI: 10.1007/s12603-014-0507-3
29. Krishnadas N., Villemagne V.L., Doré V., Rowe C. C. Advances in Brain Amyloid Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2021; 51 (3): 241–252. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2020.12.005
30. Fountain N.B., Kim J.S., Lee S.I. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1998. 15. 69–75. DOI: 10.1097/00004691-199801000-00009
31. Ramsay R.E., Rowan A.J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004; 62 (5, Suppl 2): P. S24–S29. DOI: 10.1212/wnl.62.5_suppl.2.s24
32. Horváth A., Szűcs A., Hidasi Z. et al. Prevalence, Semiology, and Risk Factors of Epilepsy in Alzheimer's Disease: An Ambulatory EEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 63 (3): 1045–1054. DOI: 10.3233/JAD-170925
33. Cretin B., Philippi N., Bousiges O. et al. Do we know how to diagnose epilepsy early in Alzheimer's disease? *Revue Neurologique*. 2017; 173 (6): 374–380. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.03.028
34. Devulder A., Macea J., Kalkanis A. et al. Subclinical epileptiform activity and sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Brain and Behavior*. 2023; 13 (12): e3306. DOI: 10.1002/brb3.3306
35. Sen A., Jette N., Husain M., Sander J.W. Epilepsy in older people. *The Lancet*. 2020; 395 (10225): 735–748. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 33064-8
36. Петров В. А., Иванов С. Н., Смирнова Е. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии. *Неврология*. 2023; 25 (3): 45–67.
- Петров В. А., Иванов С. Н., Смирнова Е. В. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Neurology*. 2023; 25 (3): 45–67. (In Russ.).

Статья поступила / Received 26.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 22.04.2025
Принята к публикации / Accepted 24.04.2025

Сведения об авторах

Ажигова Ася Магомедовна, к.м.н., врач-невролог неврологического отделения Университетской клиники¹. ORCID: 0000-0003-1345-1049
Коновалова Татьяна Ивановна, врач-невролог². ORCID: 0009-0004-5876-350X
Власов Павел Николаевич, д.м.н., проф. кафедры неврологии¹. ORCID: 0000-0001-8321-5864

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
² Центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр», Волгоград, Россия

Автор для переписки: Ажигова Ася Магомедовна. E-mail: asyaismyname@mail.ru

About authors

Azhigova Asya M., PhD Med, neurologist at Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0003-1345-1049
Konovvalova Tatyana I., neurologist². ORCID: 0009-0004-5876-350X
Vlasov Pavel N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology¹. ORCID: 0000-0001-8321-5864

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia
² Center for Neurology, Diagnosis and Treatment of Epilepsy «EpiCenter», Volgograd, Russia

Corresponding author: Azhigova Asya M. E-mail: asyaismyname@mail.ru

Для цитирования: Ажигова А. М., Коновалова Т. И., Власов П. Н. Эпилепсия при болезни Альцгеймера: патофизиологические механизмы и особенности диагностики. *Медицинский алфавит*. 2025; (15): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-46-50>

For citation: Azhigova A. M., Konovvalova T. I., Vlasov P. N. Epilepsy in alzheimer's disease: pathophysiological mechanisms and diagnostic features. *Medical alphabet*. 2025; (15): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-46-50>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-15-50-59

Аутоиммунный лимбический энцефалит или сифилитическая энцефалопатия? Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи, обзор литературы)

Д. И. Скулябин¹, А. С. Агафьина², С. В. Лапин³, Д. А. Кузнецова³

¹ Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье анализируются клинические наблюдения двух пациентов с клинической картиной острого развития нарушений когнитивных функций, психопатологической симптоматики, генерализованных эпилептических приступов в сочетании с неструктурной гиперинтенсивностью от области гиппокампов при нейровизуализации, лабораторной серологической позитивностью в нетрепонемных и трепонемных тестах и признаками интратекальной иммунореактивности с предварительным диагнозом лимбического энцефалита. Подчеркиваются диагностические трудности в постановке окончательного диагноза и акцентируется внимание на необходимости проведения полноценного обследования. Рассматриваются клинико-инструментальные и лабораторные особенности позднего нейросифилиса в виде сифилитической энцефалопатии и аутоиммунного лимбического энцефалита, имеющих схожесть проявлений. Увеличение частоты ложной диагностики аутоиммунного энцефалита определяет важность требовательного отношения к дифференциальным клиническим и параклиническим исследованиям, помогающим в определении патогенеза этих сложных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный лимбический энцефалит, нейросифилис, энцефалопатия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Autoimmune limbic encephalitis or syphilitic encephalopathy? Differential diagnostic difficulties (clinical cases, literature review)

D. I. Skulyabin¹, A. S. Agafina², S. V. Lapin³, D. A. Kuznetsova³

¹ Department of Nervous Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Russia

³ Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostic at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article analyzes clinical cases of two patients with a clinical picture of acute development of memory loss, psychiatric manifestation, seizures in combination with non-structural hyperintensity from the hippocampal region on MRI of the brain, laboratory serological positivity in non-treponemal and treponemal tests and signs of intrathecal immunoreactivity with a preliminary diagnosis of limbic encephalitis. The diagnostic difficulties in establishing a final diagnosis are emphasized and attention is focused on the completeness of the examination. Clinical, instrumental and laboratory features of late neurosyphilis in the form of syphilitic encephalopathy and limbic encephalitis, which have similar manifestations, are considered. The increase in the frequency of false diagnosis of autoimmune encephalitis determines the importance of a demanding attitude to differential clinical and paraclinical studies that help in determining the pathogenesis of these complex pathologies.

KEYWORDS: autoimmune limbic encephalitis, late syphilis, encephalopathy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors confirm of no conflict of interest.

Введение

Рост заболеваемости сифилисом в первой половине XX века связывают с отсутствием патогенетического лечения у пациентов с ранними формами патологии. В настоящее время встречаемость заболевания в Европейском союзе составляет 6 случаев на 100 000 населения [1]. В РФ колеблется на уровне 16,7 случая на 100 000 населения [2, 3, 4]. Возбудитель отличается тропностью к нервной ткани (нейросифилис): на ранних этапах к мягкой мозговой оболочке, сосудистой стенке, периферической нервной системе, а на поздних стадиях заболевания – к серому и белому веществу головного или спинного мозга [5, 6].

Лимбический энцефалит относится к редкому клиническому фенотипу аутоиммунной природы, с различным онкологическим риском и выраженным молекулярным полиморфизмом. Комбинированное влияние генетической предрасположенности, нейротропной инфекции или онкологии приводит к развитию клеточного и гуморального иммуновоспалительного процесса на уровне комплекса «нейрон – аксон – синаптическая мембрана» с поражением центральной и периферической нервной системы [7]. Частота встречаемости аутоиммунного энцефалита варьирует от 1,6 до 8,9 на 1 000 000 человеко-лет [8, 9]. В постановке диагноза ведущее значение придают исключению альтернативных заболеваний и комплексной лабораторной диагностике, доказывающей наличие аутоиммунного процесса, облегчая направленный онкологический поиск.

Представленные нами наблюдения подчеркивают схожесть клинической картины, иммунопатогенеза при существенных отличиях в подходах к лечению сифилитической энцефалопатии и аутоиммунного лимбического энцефалита. Проведенное комплексное обследование пациентов завершается пересмотром предварительного диагноза у одного пациента и диагностическими трудностями у другого пациента, связанными с проведением дополнительных исследований, что подчеркивает важность дифференциально-диагностического поиска перед

верификацией окончательного диагноза. Только включение полного комплекса лабораторных исследований, может помочь в выработке диагностического суждения в сложных случаях.

Клиническое наблюдение пациента Т.

53-летний пациент мужского пола доставлен в приемное отделение Санкт-Петербургской ГБУЗ «Городская больница № 40» машиной скорой медицинской помощи из дома, где был обнаружен супругой без сознания. При поступлении отмечалась флуктуирующая общемозговая симптоматика с нарушением сознания, от глубокого оглушения, спутанности, отсутствия продуктивного контакта, до ясного сознания с выраженным нарушением когнитивных функций (памяти, внимания, речи, мышления) и неспособности к длительной концентрации внимания, переключению, забывчивости, ослаблению критики к своему состоянию, нарушению ориентации во времени, месте, собственной личности. Психопатологическая симптоматика в острый период характеризовалась галлюцинаторным синдромом и эмоционально-аффективными расстройствами. Не исключается развитие дома генерализованного эпилептического приступа (в связи с выявлением при осмотре на момент поступления прикуса языка). Признаков общинфекционной интоксикации не обнаружено. Комплексное стандартизированное обследование (осмотр, лабораторные, инструментальные исследования, КТ и перфузионное КТ головного мозга) признаков острого нарушения мозгового кровообращения не выявило. Диагностированы внебольничная двухсторонняя пневмония и гепатомегалия. Проводилась антибактериальная терапия.

На 3-й день госпитализации отмечено восстановление уровня сознания с сохранением нарушений всех когнитивных функций, регрессом галлюцинаций, наличием выраженной тревоги, периодического агрессивного поведения. На МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии коры

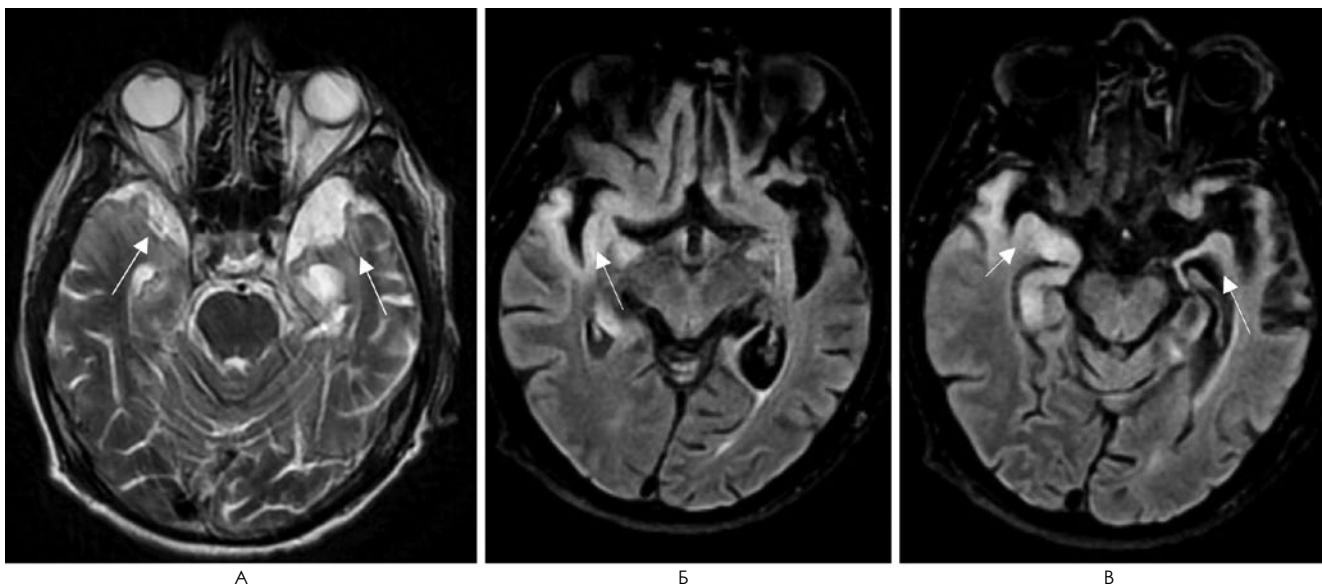


Рисунок 1. МРТ пациента Т. Аксиальные T2- (А), T2-FLAIR (Б), (В) МР-последовательности выявляют двухсторонние участки гиперинтенсивного сигнала от медиобазальных отделов обеих височных долей (стрелки) с признаками атрофии височного полюса, гиппокампа с двух сторон, более выражено слева

и неспецифические участки гиперинтенсивного сигнала на аксиальных T2- и T2-FLAIR МР-последовательностях от медиобазальных отделов височных долей (рис. 1). С учетом полученных данных проводилась дифференциальная диагностика с энцефалитом вирусной этиологии, сосудистой энцефалопатией или вероятным аутоиммунным лимбическим энцефалитом.

Из анамнеза жизни установлено, что в 2020 г. у пациента был верифицирован сифилис, проводилось лечение в КВД с последующим наблюдением. Пациент неаккуратно относится к хранению медицинской документации, информация получена частично, со слов жены, выписных справок не представлено. В 2022 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, легкое течение и ОНМК с восстановлением неврологического дефицита.

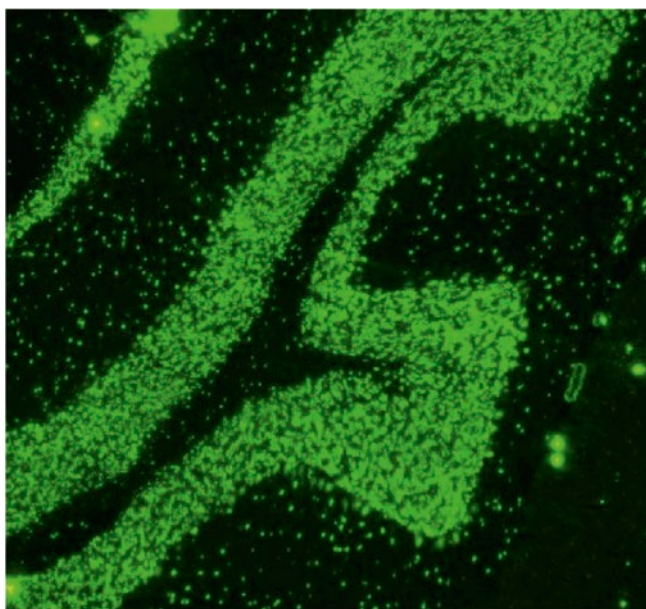


Рисунок 2. Пациент Т. Антинейрональные антитела, ядерный нейрональный тип свечения, титр 1:100, ИРИФ (гиппокамп, мозжечок, печень крысы), $\times 10$

Общий анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) не выявил лимфоцитарного или нейтрофильного плеоцитоза (табл. 2). Инфекционный ПЦР: скрининг ЦСЖ на вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го, 3-го типов, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус отрицательные. В нетрепонежном тесте быстрых плазменных реактивов (БПР) и трепонежном на флуоресцентные трепонежные антитела с абсорбцией (РИФ_{абс}) отмечена серопозитивность, подтверждающая анамнестические указания на сифилис. Для диагностики достоверного аутоиммунного лимбического энцефалита с поиском иммунологической клеточной мишени выполнена непрямая реакция иммунофлуоресценции (ИРИФ) сыворотки и ЦСЖ на криосрезе ткани мозжечка, гиппокампа, печени крысы – обнаружен ядерный нейрональный тип свечения (рис. 2). Расширенный анализ сыворотки и ЦСЖ в ИРИФ на трансфицированной клеточной линии HEK293 к эпитопу GluN1- NMDA рецептора и сыворотки к эпитопам GluA1-/GluA2- AMPA, GABA_B рецепторов, а также к LGI1, CASPR2 не выявил синаптическую мишень. ИФА с лайн-иммуноблотом на панели онконейрональных антител высокого онкологического риска (анти-Hu-, Ri-, CV2 (CRMP5)-, Yo-, Ma1,2), а также анти-GAD₆₅ не выявил иммунореактивности к внутриклеточным ядерным, цитоплазматическим антигенам (табл. 2).

Таким образом, несмотря на клиническую симптоматику и результаты МРТ, диагноз «лимбический энцефалит» представлялся как вероятный. Проводился курс кортикостероидной терапии препаратом Дексаметазон внутривенно капельно в дозе 20 мг на физиологическом растворе, без значимого эффекта.

На 5-й день изменений в состоянии пациента не отмечается. На фоне актуальной двухсторонней пневмонии сохраняется прежний спектр когнитивных нарушений, периодически нарастает общемозговая симптоматика с оглушением и эмоциональным возбуждением.

На 7-е сутки выраженность общемозговой симптоматики уменьшается без положительной динамики

в восстановлении симптомов когнитивных нарушений, сохраняются колебания эмоционального фона.

При динамическом осмотре пациента на 12-е сутки на фоне стойких когнитивных и психопатологических расстройств выявлен положительный симптом Аргай-ла Робертсона. Лабораторное тестирование ЦСЖ перекрестными трепонемными тестами (флуоресцентные трепонемные антитела с абсорбцией (РИФ_{абс}) и реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ)) установили положительный результат.

В итоге по совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных диагноз лимбического энцефалита пересмотрен в пользу поздней формы нейросифилиса – сифилитической энцефалопатии. Проводилось нейропсихологическое тестирование по Монреальской шкале когнитивных нарушений (MoCA), по шкале краткой оценки психического статуса (MMSE), батарее тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), тесту «5 слов» (табл. 1).

Пациент направлен в КВД, проведена повторная диагностика с подтверждением клинического диагноза, проведением антибактериальной терапии. Клинического положительного эффекта, со слов супруги, не отмечалось, сохранялись нарушения когнитивных функций, влияющие на выполнение повседневных дел. В телефонном контакте с супругой пациента спустя 5 месяцев после дебюта она сообщила о развитии повторного острого симптоматического эпилептического приступа.

Клиническое наблюдение пациента П.

Пациент мужского пола 59 лет госпитализирован в городскую инфекционную больницу с симптомами общинфекционного заболевания: кашель, лихорадка фебрильного характера, сохраняющаяся в течение 4 дней до госпитализации и резистентная к антипиретикам. При обследовании: клинические/биохимические анализы крови, ПЦР/ИФА серологический скрининг вирусов респираторной группы и герпесвирусов отрицательный. КТ грудной клетки и легких без патологии. Диагностирована острая респираторная вирусная инфекция.

На 8-й день болезни на фоне субфебрильной лихорадки развился генерализованный тонико-клонический эпилептический приступ. Диагноз был пересмотрен в пользу энцефалита неясного генеза, пациент переведен в ОРИТ, начата терапия вальпроевой кислотой внутривенно капельно с положительным эффектом.

На 9-е сутки в ОРИТ зафиксирован эпизод брадикардии с кратковременной асистолией. Пациент был осмотрен кардиологом, выполнен суточный ЭКГ-мониторинг, эхокардиография. Диагностирована кардиомиопатия смешанного генеза с синдромом слабости синусового узла и транзиторной атриовентрикулярной блокадой. Установлен временный электрокардиостимулятор, который пациент самостоятельно удалил через 2 дня (вероятно, в связи с развитием эмоционального возбуждения, факт самостоятельного удаления амнезировал).

На 10-е сутки супругой отмечено появление у пациента слуховых галлюцинаций («пение птиц в палате»), агрессии, эмоциональной лабильности, нарушения когнитивных

Таблица 1
Оценка когнитивных функций и симптомов когнитивных нарушений у пациентов

	Пациент Т.	Пациент П.	
Когнитивные функции			
	12 сутки	19 сутки	36 сутки
Память	+	+	+
Внимание	+	+	+
Речь	–	–	–
Праксис	–	–	–
Гнозис	+	–	–
Мышление	+	+	+
Симптомы когнитивных нарушений			
Рассеянность и неспособность к длительной концентрации внимания	+	+	+
Повышенная забывчивость	+	+	+
Трудности при подборе слов	–	–	–
Снижение инициативы и неспособность к переключению	+	+	–
Нарушение ориентации в пространстве и времени	+	+	+
Ослабление критики	–	+	–
Затруднения при выполнении обычных действий	+	+	–
Нарушение абстрактного мышления	+	+	+
Тестирование			
MoCA тест	21/30	17/30	22/30
MMSE	23	25	26
FAB	14	15	16
Тест 5 слов	1 / 5	2 / 5	3 / 5

Примечание: + нарушения выявлены; – нарушения не выявлены.

Таблица 2
Лабораторные исследования пациентов Т. и П.

	Пациент Т.	Пациент П.
Диагностика сифилиса – нейросифилиса		
Нетрепонемные тесты (сыворотка)	+	–
Трепонемные тесты (сыворотка)	+	+
Трепонемные тесты (ЦСЖ)	+	–
Общий анализ ЦСЖ		
Цитоз, клетки в мкл (до 5)	2,4	5
Белок, г/л (0,2–0,4)	0,41	0,39
Расширенная панель иммунодиагностики		
Тип олигоклонального синтеза	Не определялся	2
Индекс IgG (норма 0,23–0,64)	Не определялся	1,51
Q альбумина (норма: до 60 лет – $<6,0 \times 10^3$, 60 и старше – $<8,0 \times 10^3$)	Не определялся	6,6
НРИФ на криосрезе тканей гиппокампа и мозжечка крыс	Ядерный нейрональный тип свечения	Не выявлено
Лайн-иммуноблот онконейрональных антител	Не выявлено	Не выявлено
НРИФ на клетках HEK293, трансфицированные с целевым антигеном	Не выявлено	Не выявлено
Итоговые диагностические суждения	Нейросифилис	Лимбический энцефалит? Нейросифилис?



Рисунок 3. ЭЭГ пациента П. на 19-е сутки. Выявлено замедление основного коркового ритма с преобладанием Θ - и Δ -ритмов, без признаков эпилептиформной активности

функций с симптомами в виде неспособности к концентрации внимания, повышенной забывчивости, нарушений в ориентации в месте, времени, собственной личности, абстрактного мышления («не помню, что происходило со мной с момента учебы в институте», «работу помню фрагментарно», «события последних месяцев не помню», «путаюсь в датах и событиях жизни»). При динамическом осмотре на 10-е сутки и после перевода на 19-е сутки в Санкт-Петербургскую городскую больницу № 40 в неврологическом статусе отмечено сочетание повышенной тревожности, раздражительности и нарушений когнитивных функций. Выполнено нейропсихологическое тестирование: отмечено преобладание расстройств непроизвольной эпизодической и, в меньшей степени, семантической памяти над регуляторными функциями, вниманием, праксисом и гнозисом (табл. 1).

На ЭЭГ выявлено замедление основного коркового ритма, без признаков эпилептиформной активности (рис. 3). На аксиальных, коронарных T2- и T2-FLAIR

МР-последовательностях обнаружены симметричные участки гиперинтенсивного сигнала от медиобазальных отделов височных долей без признаков контрастного накопления (рис. 4). Структурных поражений вещества головного мозга не выявлено. По заключению рентгенолога: признаки вирусного? или лимбического энцефалита. Проводился дифференциальный диагноз с постгипоксической энцефалопатией, энцефалитом неуточненной этиологии, аутоиммунным лимбическим энцефалитом.

Инструментальное обследование не выявило признаков злокачественных новообразований.

Общий анализ ЦСЖ в норме (табл. 2). ПЦР диагностика сыворотки и ЦСЖ на вирусы герпес-группы, клещевую и респираторную инфекции отрицательные. Выявлена серопозитивность в ИФА IgG к вирусу Эпштейна – Барр (анамнестическая) и в сывороточных трепонемных тестах (реакции гемагглютинации (РГА), ИФА IgM/IgG *T. pallidum*) при негативности в БПР (табл. 2). Ретроспективный анализ анамнеза жизни, со слов супруги, выявил факт верификации и лечения сифилиса несколько лет назад. Медицинской документации не представлено.

В рамках диагностики аутоиммунного энцефалита пациенту выполнен ИФА с лайн-иммуноблотом на панель

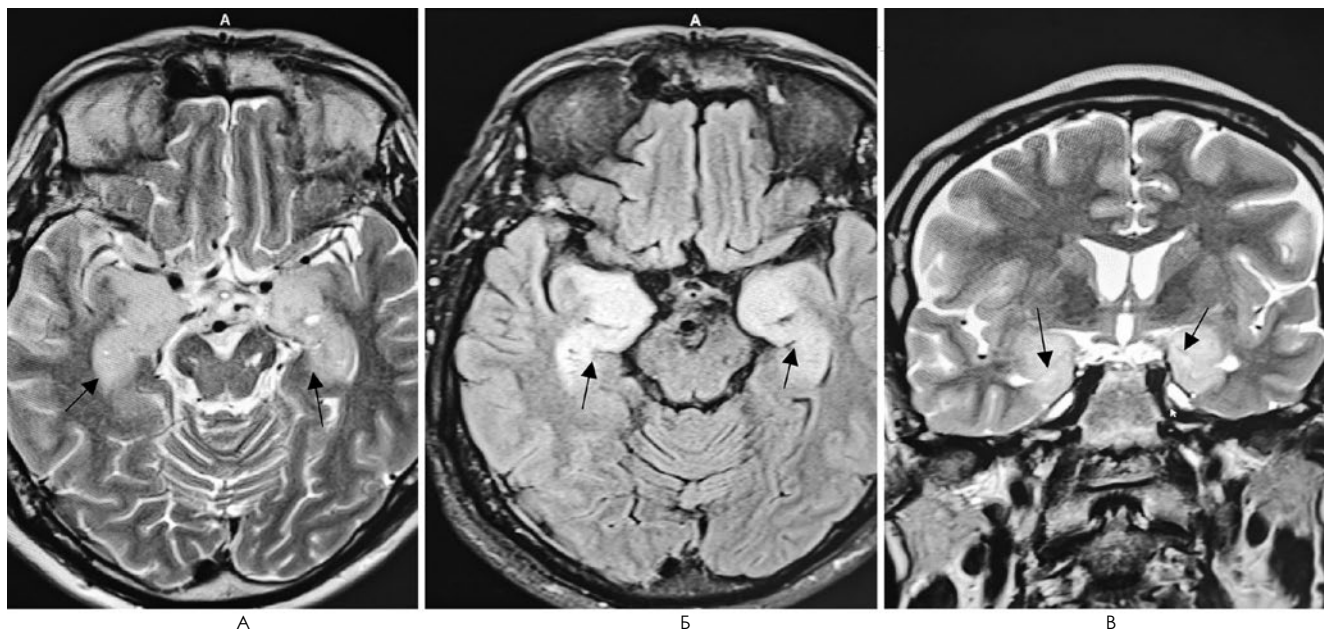


Рисунок 4. МРТ пациента П. Аксиальные T2- (А), T2-FLAIR (Б), корональные T2- (В) МР-последовательности выявляют двухсторонние участки гиперинтенсивного сигнала от медиобазальных отделов височных долей (стрелки) без признаков структурного поражения вещества головного мозга

антител высокого онкологического риска и анти-GAD₆₅. Целевой онконейрональной иммунореактивности не обнаружено. Тем не менее проведена терапия препаратом Метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно № 3, без клинического эффекта. В клинической картине сохранялись нарушения памяти, ориентации в пространстве и времени. Психопатологическая симптоматика регрессировала с наличием незначительно выраженной тревоги. Диагностическое суждение о пациенте не изменилось. Динамическое нейропсихологическое тестирование на 36-е сутки заболевания показало сохранение когнитивных нарушений (табл. 1).

Пациент обсужден на консилиуме. С учетом данных анамнеза, лабораторной серологической позитивности в трепонемных тестах для исключения нейросифилиса проведены исследования ЦСЖ трепонемными тестами (РИФ_{абс}, РИБТ). Иммунологических признаков персистенции *T. pallidum* в ЦНС на момент тестирования у пациента не выявлено. Расширенное иммунологическое исследование парных биопроб сыворотки и ЦСЖ обнаружило 2-й тип олигоклонального синтеза, повышение свободных легких цепей Ig κ- и λ-типов, индекса IgG при пограничном повышении коэффициента альбумина (табл. 2). нРИФ на криосрезах (рис. 5) и с клеточной презентацией антигенов к эпитопам NMDA-, AMPA-, GABA_B-рецепторов, а также LGI1, CASPR2 не обнаружило реактивности.

Таким образом, на основании полученных результатов и учитывая срок динамического мониторинга злокачественных новообразований менее 2 лет, в качестве диагноза следует рассматривать возможный паранеопластический аутоиммунный лимбический энцефалит (4 балла по шкале диагностической достоверности) [9]. Принимая во внимание способность *T. pallidum* к длительной нейротропной персистенции и возможности реактивации, рекомендовано проведение повторного тестирования ЦСЖ трепонемными тестами каждые 3 месяца с пересмотром диагноза, в случае позитивности, в пользу сифилитической энцефалопатии.

Пациенту рекомендована эскалация иммуносупрессивной терапии препаратом Циклофосфан (по решению врачебной комиссии) после контрольного тестирования ЦСЖ трепонемными тестами.

Динамический анализ через 3 месяца после выписки показал сохранение, без прогрессирования, указанных когнитивных нарушений при нормализации эмоциональной сферы. Повторное исследование трепонемными тестами ЦСЖ не проводилось в связи с потерей контакта с пациентом.

Обсуждение

Предложенные на рассмотрение клинические формы разделяются более чем вековой историей: сифилис – начало XX, а аутоиммунный энцефалит – начало XXI в. Несмотря на почти 100-летнюю фору в изучении патологии, диагностика различных форм нейросифилиса до сих пор представляет определенные трудности. Более молодая нозологическая форма – аутоиммунный энцефалит – активно занимает свою клиническую нишу. При этом зачастую клиницисты ошибаются при постановке окончательного диагноза, не уделяя должного внимания

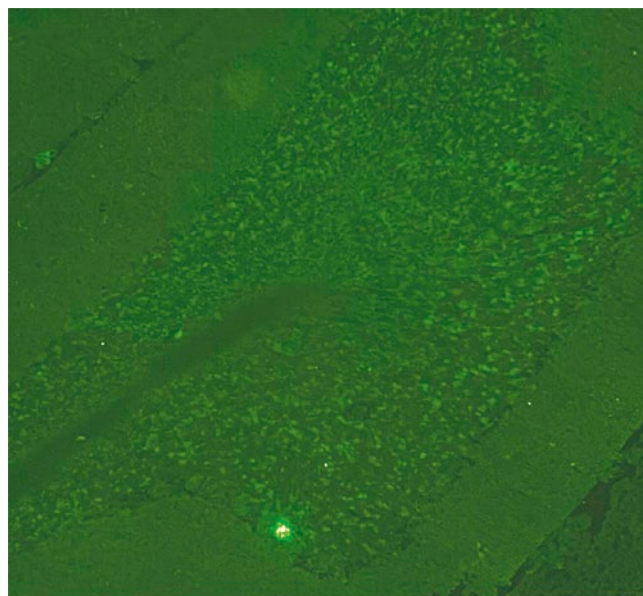


Рисунок 5. Пациент П. Антинейрональные антитела, серонегативный результат, нРИФ (гиппокамп, мозжечок, печень крысы), ×10

полноте проведенного инструментального и лабораторного обследования, исключению альтернативных патологий. Так, по результатам ретроспективного многоцентрового наблюдательного клинического исследования 72 % пациентов полностью не соответствовали диагностическим критериям аутоиммунного энцефалита, а диагноз устанавливался на основании отдельных признаков: быстрого прогрессирования когнитивных нарушений или генерализованных эпилептических приступов в дебюте, выявлении неспецифических изменений интенсивности сигналов на МРТ головного мозга [10]. По мнению [11, 12], расхождения в диагнозе связаны с неправильной интерпретацией клинических симптомов, изменений, выявленных на МРТ головного мозга, выраженности лимфоцитарного плеоцитоза в ЦСЖ, отсутствием или ограниченным использованием обязательного перекрестного тестирования сыворотки и ЦСЖ несколькими иммунологическими методами в сертифицированных лабораториях с максимальным количеством антигенов [13, 14].

Клиническое и инструментальное сходство патологий обусловлено общими чертами иммунопатогенеза, в котором особое значение имеют инфекции с нейротропным потенциалом. Инфекция стимулирует адаптивный иммунный ответ по следующим механизмам: представлением антигена (изменяя или включая антигены в клетки пациента, через молекулярную мимикрию, экспрессию латентных антигенов); модифицированием иммунного ответа, через активацию антиген-представляющих клеток; посредством продукции цитокинов/хемокинов, стимулирующих/регулирующих сигналов. Только при нормальном иммунном гомеостазе стимуляция аутореактивных Т- и В-клеток формирует физиологический аутореактивный пул антител [15]. Иммунопатогенез аутоиммунного энцефалита сложен и определяется сочетанием генетической предрасположенности в генах HLAII класса, наличием соматических гипермутаций, участием гуморального и клеточно-иммунного ответа, формированием локализующихся

субпальпально и состоящих из В-лимфоцитов экстракционных групп, обеспечивающих возможность рецидивирования аутоиммунного процесса [16]. Иммунология ранних и поздних форм нейросифилиса связана с активацией клеточного иммунитета. Вовлечение В-лимфоцитов происходит при взаимодействии с антигенами на наружной мембране. Способность к персистенции иммунного ответа определяется локализацией антигенов в периплазматическом пространстве [17].

Изучение *T. pallidum* выявило особенности поражения нервной ткани в зависимости от длительности заболевания. При ранних формах – мягкой мозговой оболочки, периферических нервов сосудистой стенки с развитием сифилитического менингита, менингоадикуловрита, васкулярного сифилиса. На поздних стадиях затрагивается белое и серое вещество головного и спинного мозга: сифилитическая энцефало- и/или миелопатия [6, 18, 19]. Следовательно, дифференциальная диагностика у пациентов с клиникой острого инсульта, менингита, менингоадикуловрита должна включать оценку результатов сывороточных нетрепонемных и трепонемных тестов, повышающих диагностическую достоверность патологии [19]. Так, в нашем наблюдении у пациента Т. ретроспективный анализ анамнеза позволил пересмотреть диагноз ОНМК от 2022 г. как проявление ранней формы заболевания – васкулярного церебрального нейросифилиса. В литературе встречаются наблюдения пациентов с сифилитической энцефалопатией, имитирующие клиническую картину лимбического энцефалита. Так, в клиническом случае [20] и анализе [1] рассматриваются варианты коморбидного развития аутоиммунного анти-NMDA энцефалита у пациентов с различными формами нейросифилиса или сочетания бессимптомного нейросифилиса, сифилитической энцефалопатии с эндогенными психическими заболеваниями [5, 21].

Придерживаясь логики клинического мышления, сопоставим данные литературы с нашими наблюдениями, обращая внимание на ключевые клинические, инструментальные и лабораторные признаки, необходимые в дифференциальной диагностике сифилитической энцефалопатии и аутоиммунного лимбического энцефалита.

По гендерным и возрастным признакам пациенты не различаются, поскольку при различных формах нейросифилиса в 90 % представлены лицами мужского пола со средним возрастом 47 лет [22]. Аутоиммунный лимбический энцефалит также встречается чаще у лиц мужского пола со средним возрастом старше 60 лет [8].

В наших наблюдениях спектр клинических проявлений был представлен лихорадкой центрального генеза, очаговыми неврологическими симптомами, нарушениями когнитивных функций, острыми симптоматическими эпилептическими приступами, психопатологической симптоматикой.

Лихорадка, как клинический признак, у большинства пациентов рассматривается в структуре инфекционного заболевания. Поэтому при исключении последнего повышение температуры тела можно объяснить вовлечением надсегментарных гипоталамических центров терморегуляции

лимбической системы. Установлено, что у детей с аутоиммунным энцефалитом повышение температуры тела в качестве продромального симптома наблюдается более чем в 50 % случаев и встречается чаще, чем у взрослых [23, 24]. В нашем случае у пациента Т. при поступлении не выявлено повышения температуры тела, а диагностированная двусторонняя пневмония не могла бы объяснить выраженность общемозговой симптоматики. С другой стороны, у пациента П. заболевание дебютировало с фебрильной лихорадки неинфекционного, а скорее, центрального генеза как вероятного инициального симптома вовлечения лимбической системы в иммуновоспалительный процесс.

В неврологическом статусе при нейросифилисе следует обращать внимание на более специфичные признаки: величину зрачков и фотореакции – симптом Аргайла Робертсона (выявлен у пациента Т.), поражение корешков периферических нервов и задних столбов спинного мозга.

Симптомы поражения коры головного мозга и нарушения когнитивных функций необоснованно реже рассматриваются в контексте сифилитического поражения головного мозга. Анатомической основой когнитивных и психических функций является лимбическая система, связанная посредством корковых и подкорковых отделов и пяти фронто-базально-таламических кругов с большим количеством структур. Для верификации у пациентов клинического диагноза «деменция» необходимо определить спектр нарушений когнитивных функций и индивидуальные особенности симптомов когнитивных нарушений [25, 26] (табл. 1). Остро или подостро развивающиеся нарушения, прежде всего произвольная эпизодическая память, являются частым клиническим признаком аутоиммунного энцефалита, но только после исключения альтернативных заболеваний. В клиническую практику введен синдром – аутоиммунная деменция. Она отличается быстрым (в течение года) прогрессированием и в зависимости от возраста, молекулярной мишени и связанных злокачественных новообразований может вызывать расстройства различных когнитивных функций [27–29]. У пациента Т. на 12-е сутки и у пациента П. на 36-е сутки отмечено сохранение преимущественно мнестических нарушений, ориентации в пространстве и времени, несмотря на проводимую пациентам кортикостероидную терапию. Выявленные клинические признаки деменции височно-лимбического типа рассматриваются как один из диагностических признаков аутоиммунного энцефалита [7] (табл. 1).

В наблюдениях [1, 20] авторы также обращают внимание на широкий спектр когнитивных нарушений, встречаемых при данных патологиях, и сложности в их дифференциальной диагностике.

Встречаемость острых симптоматических эпилептических приступов у пациентов с нейросифилисом варьирует от 3,5 до 25 % [1, 18]. Для аутоиммунного лимбического энцефалита различные типы фокальных и генерализованных эпилептических приступов со статусным характером течения, резистентные к противоэпилептической терапии, встречаются у более 80 % пациентов, являясь клиническим ядром диагностики аутоиммунной эпилепсии [7, 8, 30].

В наших наблюдениях у обоих пациентов наблюдался билатеральный генерализованный тип эпилептических приступов: у Т. до поступления в стационар и спустя 5 месяцев, у П. на восьмой день заболевания.

Психопатологический синдром описан как при сифилитической энцефалопатии, так и при лимбическом энцефалите. В случае нейроинфекции он рассматривается в структуре общемозгового синдрома и представлен, как правило, отдельными психопатологическими моносимптомами [31], в то время как при аутоиммунном энцефалите описаны полиморфные нарушения, развивающиеся вне связи с общемозговым синдромом [32, 33]. В литературе встречаются также наблюдения с коморбидной верификацией нейросифилиса и шизофрении [21]. Пациенты Т. и П. характеризовались схожей динамикой психопатологической симптоматики. В дебюте наблюдались галлюцинаторный и аффективный синдромы. В динамике у пациентов Т. и П. отмечен регресс галлюцинаторного синдрома, но сохранение у пациента Т. тревоги, раздражительности, агрессии к окружающим.

В зависимости от набора клинических симптомов формируется инструментальный блок диагностики. Обязательным является выполнение МРТ головного мозга, а при наличии пароксизмальных нарушений сознания – ЭЭГ. В 73 % случаев у пациентов с сифилитической энцефалопатией на ЭЭГ выявляется неспецифическая височная медленно-волновая активность [22], а при аутоиммунном энцефалите описаны различные типы нарушений: диффузная ритмическая дельта- и бета-активности, феномен наложенных «дельта-щеток» [34], выявляемый у около 58 % пациентов с анти-NMDA энцефалитом [35].

В наших наблюдениях на ЭЭГ пациента П. зафиксировано замедление основного коркового ритма без признаков эпилептиформной активности (рис. 2) или нозоспецифических ЭЭГ паттернов, что не позволяет дифференцировать патологии. ЭЭГ пациенту Т. не проводилась.

При литературном анализе различных форм нейросифилиса у 22 % были выявлены неспецифические одно- или двухсторонние гиперинтенсивные сигнальные изменения на T2-FLAIR МР-последовательностях [22]. У пациентов с аутоиммунным энцефалитом описаны гиперинтенсивные на T2- и T2-FLAIR сигнальные изменения, чаще в области гиппокампов, а также в других отделах головного мозга, без маркерных МРТ-признаков, облегчающих дифференциальную диагностику.

Несмотря на включение МРТ-признаков в критерии аутоиммунного энцефалита [7], хотелось бы предостеречь клиницистов от поспешности в постановке клинических диагнозов только на основании выявления изменений интенсивности сигналов на МР- последовательностях от структур головного мозга. Это может сформировать шаблонный подход к диагнозу, нивелировать и упростить клиническое понимание пациента, ограничить дальнейший дифференциальный поиск.

Таким образом, анализ клинических симптомов, неврологического статуса, данных инструментальных исследований позволяют верифицировать диагноз только на уровне «вероятного» [7]. Более высокая диагностическая

значимость в дифференциации между сифилитической энцефалопатией и аутоиммунным энцефалитом принадлежит лабораторному этапу. В современной неврологии за последние годы сделан прорыв в создании новых методик диагностики как сифилиса [36, 37], так и аутоиммунного энцефалита [38–40]. Развитие иммунологических технологий позволило детализировать патогенез аутоиммунного энцефалита, выделить множество молекулярных клеточных мишеней, играющих в развитии патологического процесса, как патогенную, так и биомаркерную роль [45]. На основании накопленного опыта созданы алгоритмы диагностики патологии [7, 9], а ряд неврологических и психиатрических нозологий дополнены новыми патогенетическими вариантами: аутоиммунной эпилепсией [30], аутоиммунной деменцией [27], аутоиммунным психозом [33].

По современным стандартам диагноз «сифилис» – «нейросифилис» правомочен при одновременном получении положительных результатов как нетрепонемных (БПР; теста исследовательской лаборатории венерических заболеваний (VDRL); теста с толуидиновым красным и непрогретой сывороткой (TRUST)), так и трепонемных тестов (РГА; теста на агглютинацию частиц *T. pallidum* (ТРПА); ИФА_{абс.}; РИБТ; иммуноферментного анализа (ИФА) IgG/IgM *T. pallidum* с вестерн-иммуноблотом; метода иммунохемилюминесценции (CLIA)) [19, 41, 42]. Активно обсуждается необходимость смены привычной диагностической парадигмы от нетрепонемных к трепонемным методам на алгоритм: сначала применение трепонемных тестов сыворотки и ЦСЖ с переходом на нетрепонемные [37]. Оба наших пациента отличались сывороточной серопозитивностью (табл. 2), но только у пациента Т. была доказана позитивность в ЦСЖ трепонемными методами с верификацией диагноза. С другой стороны, результаты нетрепонемных и трепонемных тестов сыворотки и ЦСЖ (табл. 2) у пациента П. могут расцениваться либо в качестве следовой, связанной с индивидуальным генетическим полиморфизмом и слабой реактивностью к антигену TrpN47 [43], либо пока интраклетально не сформированным иммунопатологическим процессом к бледной трепонеме.

С учетом мнения экспертов [7, 9, 13, 14, 16, 23, 24, 45] и нашего опыта при лабораторной диагностике аутоиммунного энцефалита рекомендуется использовать комбинированность методик исследования с исследованием парных биосред. Мы предлагаем всем пациентам с предполагаемым аутоиммунным заболеванием выполнять тест на антиядерный фактор (АНФ), определять тип олигоклонального синтеза с подсчетом индекса IgG и коэффициента альбумина или свободных легких цепей иммуноглобулинов или определением индексов антител к анamnестическим инфекциям (корь, краснуха, ветряная оспа, MRZ). Углубленный поиск должен включать тестирование сыворотки и ЦСЖ в непрямой реакции иммунофлуоресценции (нРИФ) с живыми клеточными линиями или криосрезами или тестирование иммуногистохимическим анализом тканей мозжечка, гиппокампа, печени крыс, ИФА с лайн-иммуноблотом в панели онконейрональных внутриклеточных антигенов высокого онкологического риска, иммунофлуоресцентного метода

с использованием трансфицированных на клеточной линии НЕК293 рекомбинантных антигенов к различным клеточным белкам [44]. Необходимость комбинированного подхода привела к созданию диагностических панелей – биочипов, позволяющих одновременно и несколькими методами оценить иммунореактивность к 30 или 49 молекулярным эпитопам [14, 38]. Пациенты с клинической картиной, удовлетворяющие диагностическим критериям лимбического энцефалита [7, 9], тестируются на нРИФ с криосрезами для определения внутриклеточного или синаптического типа свечения. Далее выполняется панель высокого онкологического риска на онконейрональные внутриклеточные антигены и нРИФ с клеточной презентацией антигена к заданному рецепторному эпитопу. Для лимбического энцефалита синаптическими эпитопами промежуточного или низкого онкологического риска [9], [45] являются подтипы GluA1,2- α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и SEZ6L2 (идентичный 6 гомологам, связанным с эпилептическими приступами мозгоспецифичным белком 2-го типа), сцепленный с AMPA [46, 47], рецепторы гамма-аминомасляной кислоты «А» (GABA_A), «В» типов и KCDT16 (16 тетрамеризованных доменов калиевого канала, сцепленных с передачей внутриклеточного сигнала GABA_B рецептора) [48], [49], инактивирующий глиому, богатый лейцином белок 1-го типа (LGI-1), белок, связанный с контактином 2-го типа (CASP2), дипептидилпептидаза (DPPX), метаболитный глутаматный рецептор 5-го типа (mGluR5) [50, 51]. В последние годы стандартизированный алгоритм поиска молекулярных мишеней позволил увеличить количество возможных эпитопов, связанных с клинической картиной лимбического энцефалита: к BR-серин/треонин киназе 2-го типа (BRSK2) [52], медиаторным белкам 3, 4-го типов, реагирующих с коллапсином (CRMP3, CRMP4) [53], глутамат декарбоксилазе 65-го типа (GAD₆₅), Rho-связанной протеинкиназе 2-го типа (ROCK2) [54], промежуточному нейрофиламенту (NIF) [55], антифлотиллину 1/2 [56], аденилат-киназе 5-го типа (AK5) [57].

В наших наблюдениях лабораторная оценка иммунопатогенеза проведена не полностью. Иммунореактивность, выявленная у пациента Т., на криосрезах гиппокампа и мозжечка крыс, не подтвержденная установлением целевых ядерных или синаптических антигенов, вероятно, отражает перекрестную интратекальную реактивацию *T. pallidum*. Отметим, что у пациента Т. не проводилось тестирование на АНФ и определение типа олигоклонального синтеза, индекса иммуноглобулина G, что не создает целостного понимания о наличии у него признаков интратекального иммуновоспалительного процесса. У пациента П. иммунологическое тестирование выявило признаки иммуновоспалительного процесса в ЦНС (табл. 2). При этом детализированный анализ не обнаружил молекулярную клеточную мишень, ответственную за развитие клинической картины. Отрицательный результат в трепонемных тестах ЦСЖ при позитивности в сывороточных нетрепонемных и трепонемных не позволяет диагностировать пациенту П. нейросифилис. Возможно, у этого пациента лабораторные тесты следует трактовать как стадию пока

не сформированного интратекального иммунного ответа либо на бледную трепонему или на неизвестную клеточную мишень в структуре возможного аутоиммунного паранеопластического лимбического энцефалита (табл. 2).

Заключение

Представленные наблюдения имеют ряд ограничений. Получено мало точной клинической информации о дате диагностики сифилиса, а также об объеме проводимого обследования и лечения. Анализ доступной медицинской документации пациентов выявил неодинаковый набор инструментальных и лабораторных исследований, диагностическую акцентированность на результатах МРТ головного мозга.

Выявленные ограничения наглядно демонстрируют необходимость создания алгоритма диагностики аутоиммунных заболеваний на основе систематизации и стандартизации всех этапов клинического, инструментального, лабораторного дифференциального поиска, формирования доказательного алгоритма анализа пациента: от патогенеза к клинической интерпретации для исключения диагностических ошибок.

Список литературы / References

- Ouwens IMD, Fiolet ATL, Thijs RD, Koehler PJ, Verhoeven WMA. Neurosyphilis mimicking autoimmune encephalitis: a case report and review of the literature. *Clin Neuropsychiatry*. 2020; 17 (3): 175.
- Кубанова А.А., Мелехина Л.Е., Кубанов А.А., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2004–2013 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; (5): 24–31.
- Kubanov A. A., Melekhina L. E., Kubanov A. A., Bogdanova E. V. Syphilis incidence of in the Russian Federation for the period 2004–2013. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2014; (5): 24–31. [In Russ.].
- Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; (5): 16–25.
- Kubanov A. A., Kubanov A. A., Melekhina L. E. Syphilis incidence in the Russian Federation for the period 2006–2016. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2017; (5): 16–25. [In Russ.].
- Сборник статистических материалов «Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи» за 2017–2018 гг. [Электронный ресурс] <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0829/biblio05.php>
- Collection of statistical materials «Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases» for 2017–2018. [Electronic Resource. (In Russ.). <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0829/biblio05.php>]
- Mirsal H, Kalyoncu A, Pektaş Ö, Beyazyürek M. Neurosyphilis presenting as psychiatric symptoms: an unusual case report. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2014/06/24. 2007; 19 (4): 251–3. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/8588112C305ABFD8A51EE804D4ED7316>
- Родинов М. В., Прохоренков В. И. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть I. Эпидемиология, патогенез, клиника. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; (1): 28–34.
- Rodnikov M. V., Prokhorenkov V. I. Neurosyphilis: from diagnosis to treatment. Part I. Epidemiology, pathogenesis, clinic. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010; (1): 28–34. [In Russ.].
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (4): 391–404.
- Machado S, Pinto AN, Irani SR. What should you know about limbic encephalitis? *Arq Neuropsiquiatr*. 2012; 70: 817–22.
- Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D. et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neural Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021; 8 (4).
- Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, Binks S. et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (1): 30–9.
- Dalmau J, Graus F. Autoimmune encephalitis—misdiagnosis, misconceptions, and how to avoid them. *JAMA Neurol*. 2023; 80 (1): 12–4.
- Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2023 Jun 1; 22 (6): 529–40. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00083-2)
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F. et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014; 13 (2): 167–77. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442213702825>
- Scharf M, Miske R, Kade S, Hahn S, Denno Y, Begemann N. et al. A spectrum of neural autoantigens, newly identified by histo-immunoprecipitation, mass spectrometry, and recombinant cell-based indirect immunofluorescence. *Front Immunol*. 2018;9 (JUL): 1–9.
- Rose NR. Infection and autoimmunity: Theme and variations. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24 (4): 380–2.

16. Varley JA, Strippel C, Handel A, Irani SR. Autoimmune encephalitis: recent clinical and biological advances. *J Neurol [Internet]*. 2023; [0123456789]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11685-3>
17. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R, Li J. An updated review of recent advances in neurosyphilis. *Front Med*. 2022; 9: 800383
18. Yao Y, Huang E, Xie B, Cheng Y. Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus. *Neural Sci [Internet]*. 2012; 33 (1): 99–102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0563-y>
19. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021; 35 (3).
20. Beiruti K, Abu Awad A, Keigler G, Ryder CH, Shahien R. Atypical development of neurosyphilis mimicking limbic encephalitis. *Int J STD AIDS*. 2019; 30 (2): 194–7.
21. Wahab S, Shahul SA, Sharis Othman S. Neurosyphilis and psychosis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2013; 5 (SUPPL. 1): 90–4.
22. Mizoguchi T, Hara M, Nakajima H. Neurosyphilis presenting as autoimmune limbic encephalitis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (33): e30062.
23. Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neural Neuroimmunol neuroinflammation*. 2020; 7 (2): 1–14.
24. Ursitti F, Roberto D, Papetti L, Moavero R, Ferilli MAN, Fusco L, et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: A clinical challenge. *Eur J Paediatr Neurol [Internet]*. 2021; 30: 9–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.12.004>
25. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.
Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: MEDpress-inform, 2010. 256 s. (In Russ.).
26. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва: Т8 Издательские Технологии, 2019. 416 с.
Emelin A. Yu, Lobzin V. Yu., Vorobyov S. V. Cognitive impairment: a guide for doctors. Moscow: T8 Publishing Technologies, 2019. 416 s. (In Russ.).
27. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenery MR, Tan KM, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier. 2010. P. 881–97.
28. Banks SA, Sechi E, Flanagan EP. Autoimmune encephalopathies presenting as dementia of subacute onset and rapid progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1–16.
29. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, Crijnen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neural Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021; 8 (5): 1–12.
30. Suleiman J, Briot F, Lang B, Vincent A, Dale RC. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia*. 2013; 54 (6): 1036–45.
31. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Neural Clin Pract [Internet]*. 2014 Jun 1; 4 (3): 206–15. Available from: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000036>
32. Herken J, Prüss H. Red flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2017; 8 (FEB): 1–9.
33. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, et al. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (1): 93–108.
34. Schmitt SE, Pargson K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012; 79 (11): 1094–100.
35. Parwani J, Ortiz JF, Ali A, Lalwani A, Ruxmohan S, Tamton H, et al. Understanding Seizures and Prognosis of the Extreme Delta Brush Pattern in Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021; 13 (9): 1–9.
36. Родиков М.В., Прохоренков В.И. Нейросифилис: от диагноза к лечению. Часть II. Диагностика, терапия, прогноз. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; (2): 20–25.
Rodikov M.V., Prokhorenkov V.I. Neurosyphilis: from diagnosis to treatment. Part II. Epidemiology, pathogenesis, clinic. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010; (2): 20–25. (In Russ.).
37. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: В кн.: Кубанова А.А., редактор. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перероб. и доп. Москва: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
Kubanova A.A., Kubanov A.A., Volnukhin V.A. Federal clinical guidelines. *Dermatovenereology 2015*: In the book: Kubanova A.A., editor. Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. Moscow: Business Express, 2016. 768 s. (In Russ.).
38. Daguano Gastaldi V, BH Wilke J, Weidinger CA, Walter C, Barnkothe N, Teegen B, et al. Factors predisposing to humoral autoimmunity against brain-antigens in health and disease: Analysis of 49 autoantibodies in over 7000 subjects. *Brain Behav Immun*. 2023; 108 (September 2022): 135–47.
39. Fraune J, Gerlach S, Rentzsch K, Teegen B, Lederer S, Affeldt K, et al. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM). *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (10): 937–42.
40. McKeon A, Lesnick C, Vorasoot N, Buckley MW, Dasari S, Flanagan EP, et al. Utility of Protein Microarrays for Detection of Classified and Novel Antibodies in Autoimmune Neurologic Disease. *Neural Neuroimmunol neuroinflammation*. 2023; 10 (5): 1–9.
41. Ratnam S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005; 16 (1): 45–51.
42. Рунина А.В. Новые рекомбинантные белки – антигены *T. Pallidum* для серологической диагностики сифилиса: дис. ... к.б.н. Москва, 2021. 163 с.
Runina A.V. New recombinant proteins – *T. Pallidum* antigens for serological diagnosis of syphilis: dis... Ph.D. Moscow, 2021. 163 s. (In Russ.).
43. Pastuszczak M, Kotnis-Gaska A, Jakubowicz B, Wojas-Pelc A. *Treponema pallidum*-specific immune responses and autoimmunity in patients who remain serofast after treatment of syphilis. *Adv Dermatol Allergol Dermatologii i Alergol*. 2019; 36 (5): 620–5.
44. Лапин С.В., Тоголян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Монография. Санкт-Петербург: Издательство «Человек», 2010. 272 с.
Lapin S.V., Tolyan A.A. Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases. Monograph. St. Petersburg: Publishing House Man; 2010. 272 s. (In Russ.).
45. Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21 (12): 798–813.
46. Jarius S, Wildemann B. «Medusa head ataxia»: The expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: Anti-PC-KC-γ, anti-GluRδ2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC. *J Neuroinflammation [Internet]*. 2015; 12 (1): 1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-015-0357-x>
47. Garza M, Piquet AL. Update in Autoimmune Movement Disorders: Newly Described Antigen Targets in Autoimmune and Paraneoplastic Cerebellar Ataxia. *Front Neurol*. 2021; 12 (August): 1–11.
48. van Coevorden-Hameete MH, de Bruijn MAAM, de Graaff E, Bastiaansen DAEM, Schreurs MWJ, Demmers JAA, et al. The expanded clinical spectrum of anti-GABAB encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain*. 2019; 142 (6): 1631–43.
49. Gaspard N. Guilty by Association: KCTD16 and GABAB Antibodies in Paraneoplastic Limbic Encephalitis. *Epilepsy Curr*. 2019; 19 (6): 372–5.
50. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology [Internet]*. 2011 Nov 1; 77 (18): 1698 LP – 1701. Available from: <http://ln.neurology.org/content/77/18/1698.abstract>
51. Spatola M, Sabater L, Planagumà J, Martínez-Hernández E, Armangué T, Prüss H, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018; 90 (22): e1964–72.
52. Sabater L, Gómez-Choco M, Saiz A, Graus F, BR serine/threonine kinase 2: A new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005; 170 (1–2): 186–90.
53. Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, Olfedal L, Davanger S, Krossnes B, et al. Antibodies to CRMP3–4 associated with limbic encephalitis and thymoma. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149 (1): 16–22.
54. Popkrov S, Ayzenberg I, Hahn S, Bauer J, Denno Y, Rieckhoff N, et al. Rho-associated protein kinase 2 (ROCK2): a new target of autoimmunity in paraneoplastic encephalitis. *Acta Neuropathol Commun*. 2017; 5 (1): 40.
55. McKeon A, Shelly S, Zivelonghi C, Basal E, Dubey D, Flanagan E, et al. Neuronal intermediate filament IgGs in CSF: Autoimmune Axonopathy Biomarkers. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021; 8 (2): 425–39.
56. Hansen N, Bartels C, Stöcker W, Wiltfang J, Timäus C. Case Report: Anti-flotillin 1/2 Autoantibody-Associated Atypical Dementia. *Front Psychiatry*. 2021; 12 (June): 1–5.
57. McKeon-Makki I, McKeon A, Yang B, Pittock SJ, Lopez-Chiriboga S, Komorowski L, et al. Adenylate kinase 5 (AK5) autoimmune encephalitis: Clinical presentations and outcomes in three new patients. *J Neuroimmunol*. 2022; 367: 1–8.

Статья поступила / Received 12.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.04.2025

Принята к публикации / Accepted 24.05.2025

Сведения об авторах

Скулябин Дмитрий Игоревич, к.м.н. старший преподаватель кафедры неврологии¹, e-library SPIN-код: 3851-4102. ORCID: 0000-0001-5379-2863
Агафина Алина Сергеевна, к.м.н. зав. отделом доклинических и клинических исследований², e-library SPIN-код: 2630-6910. ORCID: 0000-0003-2598-4440
Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний³, e-library SPIN-код автора: 9852-7501. ORCID: 0000-0002-4998-3699
Кузнецова Дарья Александровна, к.м.н., врач КЛД, врач лабораторный генетик³, e-library SPIN-код: 6110-6168. ORCID: 0000-0001-5318-354X

¹ Кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-методический центр Минздрава России по молекулярной медицине, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. о.а.д. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Скулябин Дмитрий Игоревич. E-mail: dskulyabin@gmail.com

About authors

Skulyabin Dmitry I., PhD Med, senior lecturer at Dept of Neurology¹, e-library SPIN-код: 3851-4102. ORCID: 0000-0001-5379-2863
Agafina Alina S., PhD Med, head of Preclinical and Clinical Trial Unit², e-library SPIN-код: 2630-6910. ORCID: 0000-0003-2598-4440
Lapin Sergey V., PhD Med, head of Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostic³, e-library SPIN-код автора: 9852-7501. ORCID: 0000-0002-4998-3699
Kuznetsova Darya A., PhD Med, clinical laboratory diagnostics doctor, laboratory geneticist doctor³, e-library SPIN-код: 6110-6168. ORCID: 0000-0001-5318-354X

¹ Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Russia

³ Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Laboratory of Autoimmune Diseases Diagnostic at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Skulyabin Dmitry I. E-mail: dskulyabin@gmail.com

Для цитирования: Скулябин Д.И., Агафина А.С., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Аутоиммунный лимбический энцефалит или сифилитическая энцефалопатия? Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи, обзор литературы). Медицинский алфавит. 2025; (15): 50–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-50-59>

For citation: Skulyabin D.I., Agafina A.S., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Autoimmune limbic encephalitis or syphilitic encephalopathy? Differential diagnostic difficulties (clinical cases, literature review). *Medical alphabet*. 2025; (15): 50–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-15-50-59>

