

## ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО НАДЪЯДЕРНОГО ПАРАЛИЧА

Нужный Е.П., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н., Иллариошкин С.Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия

### Резюме

В статье представлены два клинических наблюдения пациентов 51 и 57 лет, проживающих в эндемичных по клещевому энцефалиту регионах, у которых дифференциальный диагноз между прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП) и крайне редким паркинсоническим вариантом хронического клещевого энцефалита (ХКЭ) вызвал ряд трудностей. В обоих случаях наблюдалась клиническая картина прогрессирующего симметричного леводопа-резистентного паркинсонизма с вертикальным парезом взора, нарушением когнитивных управляющих функций, симптомами поражения лобных долей, фокальной дистонией; в одном случае — раннее появление постуральных нарушений, что соответствует диагнозу «вероятный ПНП». В пользу паркинсонического варианта ХКЭ свидетельствовали отсутствие негативизации антител IgG к вирусу клещевого энцефалита в крови в течение нескольких лет, интратекальный олигоклональный синтез антител у одной пациентки, отсутствие типичных нейровизуализационных признаков ПНП, отсроченный дебют заболевания после укуса клеща. Обсуждаются трудности диагностики и возможные механизмы патогенеза первично-прогредиентного ХКЭ, а также схожесть клинической и патоморфологической картины ПНП, летаргического энцефалита Экономо и постэнцефалитического паркинсонизма.

**Ключевые слова:** хронический клещевой энцефалит, прогрессирующий надъядерный паралич, паркинсонизм, дифференциальная диагностика, клиническая картина

**Для цитирования:** Нужный Е.П., Федотова Е.Ю., Москаленко А.Н., Иллариошкин С.Н. Трудности дифференциальной диагностики хронического клещевого энцефалита и прогрессирующего надъядерного паралича. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):88–93. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-88-93

**Для корреспонденции:** Нужный Евгений Петрович — к.м.н., врач-невролог 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: enuzhny@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Нужный Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>

Федотова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Москаленко А.Н., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>

Иллариошкин С.Н., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

## DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHRONIC TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY

Nuzhnyi E.P., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

### Abstract

The article presents two clinical cases of 51 and 57-year-old patients living in regions endemic for tick-borne encephalitis in which the differential diagnosis between progressive supranuclear palsy (PSP) and the extremely rare parkinsonian variant of chronic tick-borne encephalitis (CTBE) resulted in a diagnostic challenge. In both cases there was a clinical presentation of progressive symmetric levodopa-resistant parkinsonism with vertical gaze palsy, cognitive impairment of the executive type, frontal lobe signs, focal dystonia and in one case — early onset of postural instability, which corresponds to the diagnosis of probable PSP. The parkinsonian variant of CTBE was supported by the lack of tick-borne encephalitis virus IgG-antibodies negativity in the blood for several years, intrathecal oligoclonal antibody synthesis in one patient, the absence of typical neuroimaging signs of PSP, and delayed disease onset after a tick bite. Difficulties in diagnosis and possible mechanisms of the pathogenesis of primary progressive CTBE, as well as the similarity of the clinical and pathomorphological presentation of PSP, von Economo encephalitis lethargica, and postencephalitic parkinsonism are discussed.

**Key words:** chronic tick-borne encephalitis, progressive supranuclear palsy, parkinsonism, differential diagnosis, clinical presentation

**For citation:** Nuzhnyi E.P., Fedotova E.Yu., Moskalenko A.N., Illarioshkin S.N. Difficulties in differential diagnosis of chronic tick-borne encephalitis and progressive supranuclear palsy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):88–93. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-88-93

**For correspondence:** Nuzhnyi Evgenii Petrovich — PhD, Neurologist of Department of Neurogenetics, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; e-mail: enuzhny@mail.ru

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study was done without sponsorship.

**Information about authors**Nuzhnyi E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>Fedotova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>Moskalenko A.N., <https://orcid.org/0000-0003-3843-6435>Illarioskhin S.N., <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>Received 25.12.2020  
Accepted 13.01.2021

**Сокращения:** ВКЭ — вирус клещевого энцефалита; КЭ — клещевой энцефалит; ПНП — прогрессирующий надъядерный паралич; ПП — постэнцефалитический паркинсонизм; ХКЭ — хронический клещевой энцефалит.

Хронический клещевой энцефалит (ХКЭ) представляет большую проблему для эндемичных регионов России. Его диагностика в большинстве случаев не вызывает затруднений и основывается на эпидемиологических данных, наличии предшествующего острого периода, серологических исследованиях и классической клинической картине (гиперкинетический, амиотрофический синдромы, кожевниковская эпилепсия). В случаях отсутствия острого периода (первично-прогредиентный ХКЭ) и/или атипичного течения заболевания диагностика ХКЭ может представлять значительные трудности ввиду отсутствия четких диагностических критериев.

Представляем клинические наблюдения двух пациентов, у которых дифференциальный диагноз между первично-прогредиентным ХКЭ и атипичным паркинсонизмом (прогрессирующим надъядерным параличом, ПНП) вызвал ряд сложностей.

Пациент К., 51 год (Тюменская область), обследован дважды в 2017 и 2018 гг. Укус клеща в 2002 г. (без симптомов), проводилась профилактика клещевого энцефалита (КЭ) человеческим иммуноглобулином. В последние годы регулярно вакцинировался от КЭ, последняя вакцинация — в феврале 2016 г. В анализах крови — повышение титров IgG к ВКЭ, динамика антител — 2016–2018 гг.: 1:1600–1:1600–1:1244–1:800–1:800–1:1294–1:800–1:800; антитела IgM (2016–2018 гг.) не выявлялись. Антитела к боррелиям (IgG, IgM) не выявлены. Люмбальная пункция не проводилась ввиду категорического отказа пациента.

В январе 2016 г. (через 14 лет после укуса клеща) появилось двоение предметов, непроизвольное смыкание век. С мая 2016 г. — прогрессирующие смазанность и нечеткость речи, дневная сонливость, появление поперхиваний. С зимы 2018 г. — выраженная замедленность движений, речь стала мало-разборчивой. С марта 2018 г. отмечалось прогрессирующее снижение памяти, речевой активности, безынициативность. Прием препаратов леводопы приводил к усилению блефароспазма, без эффекта на двигательные функции. МРТ головного мозга (2018 г.): негрубое расширение субарахноидальных пространств теменно-затылочных долей.

В неврологическом статусе определялись двусторонний блефароспазм, глазодвигательные

нарушения (вертикальный надъядерный парез взора, парез взора влево, легкое расходящееся косоглазие), паркинсонизм (олигокинезия при выполнении двигательных проб без декремента скорости и амплитуды, общая брадикинезия, выраженная гипомимия, повышение тонуса мышц по пластическому типу в конечностях (преимущественно в проксимальных отделах) и в аксиальной мускулатуре, выраженная диспросодия с палилалией и эхоталией, симптомы поражения лобных долей (хватательные рефлексы и рефлексы орального автоматизма с двух сторон, эпизоды насильственного смеха), нарушения когнитивных управляющих функций, апатия. Отсутствовали парезы, гипотрофия мышц, тремор покоя, мозжечковые, тазовые и постуральные нарушения.

Согласно диагностическим критериям [1] был установлен диагноз «Вероятный прогрессирующий надъядерный паралич, паркинсонический вариант». Проводилось лечение амантадином, мемантином, применялись инъекции ботулинического токсина в мышцы лица, что привело к уменьшению блефароспазма, незначительно уменьшилась брадикинезия.

Пациентка Т., 57 лет (Республика Коми), обследована в 2020 г. Вакцинирована от КЭ в 2005 г. Укус клеща в мае 2016 г., профилактика не проводилась. С августа 2016 г. появилось насильственное сгибание пальцев левой стопы, шаткость при ходьбе. Постепенно нарастали неустойчивость, замедленность движений. С декабря 2016 г. — скованность в правой руке, почерк стал мелким, появились застывания при ходьбе. С 2018 г. возникли падения. С 2020 г. отмечает ухудшение речи и походки. МРТ головного мозга (2018, 2019 гг.): единичные очаги сосудистого генеза (микроангиопатия) в лобных долях. Анализ крови на антитела к ВКЭ от 2019 г.: IgG 233,3 МЕ/мл, IgM — не выявлены; от июля 2020 г.: IgG 259,1 МЕ/мл, IgM — не выявлены. Антитела к боррелиям (IgG, IgM) в крови не выявлены.

В неврологическом статусе: сознание ясное; умеренные когнитивные нарушения преимущественно со снижением управляющих функций. Движения глазных яблок слегка ограничены вверх, замедление и нарушение инициации вертикальных саккад. Гипомимия, редкое мигание. Умеренная дизартрофония, легкая дисфагия. Рефлексы орального автоматизма. Эпизоды насильственного плача и смеха. Парезов и гипотрофий мышц нет. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу в руках, в ногах — выраженная ригидность и паратонии. Глубокие рефлексы с рук и коленные оживлены с расширением

рефлексогенных зон, ахилловы рефлексы живые, симметричные. Выраженная гипокинезия,  $D > S$ . Тремора покоя нет. Патологические кистевые знаки с двух сторон. Дистония в виде сгибания пальцев левой стопы. Выраженные поструральные нарушения, ретропульсии без самостоятельного восстановления в толчковой пробе. При ходьбе ахейрокинез,  $D > S$ , микробазия, шарканье, застывания при поворотах.

Проведена люмбальная пункция, в анализе ликвора: цитоз, белок и глюкоза в норме, антитела к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) (IgG, IgM, ИФА) не выявлены, обнаружен слабовыраженный (единичные полосы) интратекальный олигоклональный синтез в ликворе (2-й тип). В крови — IgG к ВКЭ в титре 1:800 (ИФА), IgM не обнаружены.

Пациентке был установлен диагноз «Вероятный прогрессирующий надъядерный паралич, паркинсонический вариант», назначение леводопы до 800 мг/сут привело к незначительному улучшению походки. Рекомендован повторный иммунохимический анализ крови и ликвора в динамике для исключения ложноположительных результатов.

**Обсуждение.** КЭ — вирусная трансмиссивная природно-очаговая инфекция, для которой в ряде случаев характерно хроническое (прогредиентное) течение. Под хронизацией клещевого энцефалита понимают появление новых симптомов, отсутствующих в остром периоде, или отчетливое нарастание симптомов, оставшихся после острого периода. По разным данным, ХКЭ развивается у 1–3% инфицированных. Классическими и наиболее изученными клиническими формами ХКЭ являются гиперкинетическая (кожевниковская эпилепсия, миоклонус-эпилепсия, гиперкинезы и др.) и амиотрофическая (полиомиелитический синдром, БАС-синдром и др.).

Возбудителем КЭ является РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*. Вопрос о патогенезе ХКЭ и механизмах хронизации во многом остается открытым. Некоторые исследователи считают, что прогрессирование связано с непосредственной персистенцией и жизнедеятельностью вируса в нервной ткани [2]. В подтверждение данной гипотезы получены данные об обнаружении ВКЭ в мозге лабораторных животных, а также выделение РНК вируса из ткани мозга и клеток крови единичных пациентов с ХКЭ, что удается редко. Другие исследователи придерживаются аутоиммунной гипотезы хронизации, особенно в случаях клинической картины заболевания, типичной для дегенеративных болезней [3]. При ХКЭ в нервной ткани преобладают дегенеративно-дистрофические изменения при минимальных проявлениях воспалительных реакций, наиболее значимые изменения локализуются в базальных и красных ядрах, таламусах, черной субстанции, в ядрах черепных нервов и мозжечка, нижних оливах, передних и боковых рогах спинного мозга [4].

Большинство зарубежных исследователей подчеркивают, что ХКЭ не встречается на территории Европы, что связывают с особенностями распространения различных штаммов ВКЭ (дальневосточный и сибирский) [5].

ХКЭ может развиваться как непосредственное продолжение острого периода, а также спустя месяцы-годы после острого периода (хронизация КЭ возможна через 5–15 лет и позже), при развитии симптомов без острого периода говорят о первично-прогредиентном ХКЭ.

Диагностика ХКЭ не представляет трудностей, когда имеют место типичные синдромы, развившиеся после острого периода, в остальных случаях постановка достоверного диагноза может быть затруднительной, особенно в случае первично-прогредиентного течения.

Иммунологическими маркерами ХКЭ является персистенция IgM к ВКЭ более 1 года от окончания острого периода, что выявляется, однако, далеко не у всех пациентов с ХКЭ. Специфические антитела класса IgG к ВКЭ в случае выздоровления практически не определяются через 2–3 года. При хроническом течении заболевания уровень антител остается на одном уровне, не имея тенденции к снижению, или повышается [4]. При МРТ могут обнаруживаться как атрофические изменения головного и спинного мозга (преимущественно лобных и височных долей, мозжечка и продолговатого мозга), так и очаговые изменения, имеющие сходства с демиелинизирующим процессом [6, 7]. В ряде случаев ХКЭ при нейровизуализации патологии не обнаруживают [8].

Синдром паркинсонизма является известным, но крайне редким проявлением ХКЭ. Трудности в обзоре доступной литературы по данной тематике обусловлены предельно малым количеством описаний, а также периодом изучения (1940–1980-е гг.), когда вирусологический метод был трудоемок и недостаточно достоверен, а Лайм-боррелиоз, при котором также описано развитие паркинсонизма, еще неизвестен.

В разных классификациях среди прочих форм ХКЭ выделяется амиостатический синдром (синдром паркинсонизма) либо ХКЭ с паркинсонизмом относят к группе «другие редкие формы» [9]. Нам не удалось встретить подробные описания клинической картины паркинсонизма при ХКЭ в отечественной литературе.

По характеру течения (наличие острого периода с отсроченной хронизацией) к ХКЭ наиболее близок летаргический (эпидемический) энцефалит — энцефалит Экономо (ЭЭ), эпидемия которого наблюдалась с 1915 по 1925 г. вслед за пандемией гриппа («испанка»). Возбудитель ЭЭ так и не был идентифицирован, некоторые исследователи предполагали каузальную роль РНК-содержащего вируса, однако в настоящее время превалирует точка зрения, что ЭЭ является аутоиммунным (постинфекционным) энцефалитом [10, 11]. От ХКЭ с паркинсонизмом необходимо отличать постэнцефалитический паркинсонизм (ПП), который развивается в остром периоде заболевания и имеет тенденцию к регрессу, однако в ряде зарубежных публикаций ПП понимается в узком смысле, обозначая ЭЭ.

Основным клиническим проявлением хронического периода ЭЭ является паркинсонизм (в ряде случаев леводопа-чувствительный), развивающийся спустя

месяцы или многие годы после острого энцефалита (обычно через 1–5 лет). Особенностью паркинсонизма является преимущественно акинетико-ригидный вариант в сочетании с окулогирными кризами, кататонией, нарушениями сна и ритма дыхания, офтальмопарезом, постуральными и психиатрическими нарушениями (аффективные расстройства, галлюцинации, психозы), гиперкинезами (дистония, миоклонус) и пирамидным синдромом [10].

Клиническая картина ЭЭ отчасти напоминает прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) — нейродегенеративное заболевание из спектра атипичного паркинсонизма, являющееся таупатией. Согласно современным критериям диагностики [1], облигатными признаками ПНП являются спорадический характер и неуклонное прогрессирование симптомов с началом заболевания в возрасте старше 40 лет. Основные клинические проявления ПНП включают: 1) глазодвигательные нарушения (вертикальный надъядерный парез/паралич зрения, замедление вертикальных саккад, апраксия открывания век); 2) постуральные нарушения (падения, неустойчивость в толчковой пробе); 3) гипокинезия (акинетико-ригидный преимущественно аксиальный паркинсонизм, прогрессирующие застывания при ходьбе) и 4) когнитивные нарушения (аграмматический вариант первичной прогрессирующей афазии и/или апраксия речи, лобный синдром, кортикобазальный синдром). Поддерживающими критериями являются отсутствие эффекта от приема леводопы, гипокинетическая/спастическая дизартрия, дисфагия, фотофобия. В зависимости от сочетания и степени выраженности данных симптомов возможно диагностировать «вероятный», «возможный» и «предполагаемый» ПНП и выделить ведущий синдром (в том числе синдром Ричардсона — ранее появление постуральной неустойчивости и падений в сочетании с глазодвигательными нарушениями).

Таким образом, общими проявлениями для ЭЭ и ПНП являются акинетико-ригидный паркинсонизм с постуральными нарушениями и вертикальный надъядерный офтальмопарез. При обоих заболеваниях могут наблюдаться лобные знаки, пирамидный синдром, когнитивные нарушения (преимущественно со снижением управляющих функций) и дистония. Расстройства сна, являющиеся отличительной чертой ЭЭ, также описаны при ПНП [12]. В 50–60-е гг. XX века в литературе даже обсуждался вопрос, является ли ПНП самостоятельным заболеванием или ПП, возникающим после перенесенного ЭЭ [13].

В 1930–1940-е годы в ряде патоморфологических исследований было показано, что основным субстратом ЭЭ являются нейрофибрилярные клубки, наиболее часто обнаруживаемые в черной субстанции, голубоватом пятне, ядрах ретикулярной формации ствола мозга, гипоталамусе и базальном ядре Мейнерта [14]. В 1993 г. J.F. Geddes и соавт. опубликовали данные сравнительного исследования результатов аутопсии пациентов с ПП (в том числе ЭЭ), ПНП и болезнью Гуам (БАС-паркинсонизм-деменция). Во всех случаях ПП развитию паркинсонизма предшествовал

латентный период от 2 до 18 лет. У пациентов с ПП отсутствовали признаки активного воспаления (периваскулярные инфильтраты, реактивные изменения микроглии и астроцитов), однако определялась гибель нейронов и тау-позитивные нейрофибрилярные клубки в указанных выше ядрах ствола и базальных ядрах, а также в некоторых участках коры больших полушарий (энторинальной, островковой, лобной, теменной и височной), что позволило сделать вывод о значительной схожести данных заболеваний и отнести ПП к таупатиям. [14]. В дальнейшем в нескольких случаях ЭЭ были обнаружены характерные для таупатий пучковидные астроциты [15, 16].

В 1997 г. G.K. Wenning и соавт. представили результаты патоморфологических исследований головного мозга 6 пациентов с ПП, перенесших энцефалит в возрасте 11–26 лет, возраст начала паркинсонизма широко варьировал от 32 до 60 лет. Особенностью данных случаев было сходство с ПНП, включая постуральные нарушения (4/6), вертикальный офтальмопарез (4/6), апраксию открывания век (2/6) и признаки лобной дисфункции (5/6), однако также наблюдались окулогирные кризы (4/6), тремор покоя (2/6) и хороший ответ на терапию леводопой (4/6) [17]. Данные гистологии во многом были схожи с данными, полученными J.F. Geddes и соавт. [14]. В дальнейшем по данным иммуноблоттинга были показаны различия молекулярной структуры белка тау из мозга пациентов с ПП и другими таупатиями (ПНП, кортикобазальный синдром, болезнь Гуам) [18]. Анализируя данные исследования, не всегда можно провести четкую грань между ПП и ПНП, особенно в случаях дебюта паркинсонизма после 60 лет спустя многие годы от острого периода.

Вопрос об окончательном нозологическом диагнозе в обоих приведенных нами случаях остается открытым и дискуссионным. С одной стороны, в обоих наблюдениях клиническая картина соответствует критериям вероятного ПНП (диагноз достоверного ПНП возможен только по данным аутопсии) с леводопа-резистентным паркинсонизмом. С другой стороны, нельзя исключить роль ВКЭ в патогенезе заболевания, тем более что паркинсонический вариант ХКЭ описан в литературе. У обоих наших пациентов отсутствовала негативизация титров антител IgG к ВКЭ, что также свидетельствует в пользу диагноза ХКЭ (однако не исключен феномен «*про-эпидемичевания*» в эндемичных районах). Интраклеточный олигоклональный синтез, обнаруженный у нашей пациентки, не характерен для ПНП, однако неоднократно описан у пациентов с ПП, в том числе при ЭЭ [19, 20]. В таком случае нерешенным остается вопрос о преимущественных механизмах патогенеза заболевания: персистенция ВКЭ в ЦНС и его цитопатическое действие или аутоиммунные реакции, схожие с ЭЭ.

Сравнительная характеристика приведенных клинических случаев, ПНП, ЭЭ и ПП представлена в табл. 1.

**Заключение.** Проводя параллели между ЭЭ, ХКЭ и нашими наблюдениями, нельзя исключить

**Сравнительная характеристика представленных клинических случаев, ПНП, ЭЭ и прогрессирующего надъядерного паралича, энцефалита Экономо и постэнцефалитического паркинсонизма**

Характеристика	Пациент К.	Пациентка Т.	Прогрессирующий наадъядерный паралич (синдром Ричардсона)	Энцефалит Экономо	Постэнцефалитический паркинсонизм
Характер дебюта	Первично-прогрессирующий (возможно отсроченный после укуса клеща)		Первично-прогрессирующий	Отсроченный	Острый или подострый
Течение заболевания	Медленно прогрессирующее			Прогрессирующее (редко — улучшение)	Часто — улучшение/выздоровление
Блефароспазм/апраксия открывания век	+	–	+	+	–
Вертикальный парез взора	+	+	+	+	+/-
Горизонтальный парез взора	+	–	+/-	+	+/-
Симметричный акинетико-ригидный паркинсонизм	+	+	+	+	+
Выраженные дизартрия/диспросодия	+	+	+	+	+/-
Лобные знаки	+	+	+	+	+/-
Дистония	Блефароспазм	Стопа	+/-	+/-	+/-
Когнитивные нарушения	+	+	+	+	+/-
Психиатрические расстройства	+ (апатия)	–	+/-	+	+
Постуральные нарушения	–	+	+	+	+/-
Пирамидный синдром	–	+	+	+	+/-
Расстройства сна	+	–	+/-	+	+/-
Эффект от леводопы	–	+/-	+/-	+/-	+/-
Антитела к возбудителям в крови	ВКЭ «+» (отсутствие негативизации)		–	–	+
Олигоклональный синтез IgG	Н/д	+	–	+	+/-
МРТ головного мозга	Атрофия коры больших полушарий	Единичные очаги микроангиопатии	Атрофия среднего мозга, верхних ножек мозжечка	Очаговые изменения покрышки среднего мозга, в таламусах, базальных ядрах	Часто — воспалительные изменения базальных ядер, черной субстанции

Примечание: в таблице обсуждается хроническая форма энцефалита Экономо с отсроченным дебютом, чаще через 1–5 лет после острого периода; постэнцефалитический паркинсонизм с дебютом в остром периоде.

Table 1

**Comparative characteristics of the presented clinical cases, progressive supranuclear palsy (PSP), von Economo encephalitis (EE) and postencephalitic parkinsonism (PEP)**

Characteristics	Patient K.	Patient T.	PSP (Richardson syndrome)	EE*	PEP**
Onset of the disease	Primary progressive (possibly delayed after a tick bite)		Primary progressive	Delayed	Acute or subacute
Clinical course	Slowly progressive			Progressive (rarely with improvement)	Often with improvement/recovery
Blepharospasm/apraxia of eyelid opening	+	–	+	+	–
Vertical gaze palsy	+	+	+	+	+/-
Horizontal gaze palsy	+	–	+/-	+	+/-
Symmetrical akinetico-rigid parkinsonism	+	+	+	+	+
Severe dysarthria/dysprosodia	+	+	+	+	+/-
Frontal lobe signs	+	+	+	+	+/-
Dystonia	Blepharospasm	Crural	+/-	+/-	+/-
Cognitive impairment	+	+	+	+	+/-
Psychiatric disorders	+ (apathy)	–	+/-	+	+
Postural instability	+	+	+	+	+
Pyramidal signs	–	+	+	+	+/-
Sleep disturbances	+	–	+/-	+	+/-
The effect of levodopa	–	+/-	+/-	+/-	+/-
Pathogens antibodies in the blood	TBE «+» (lack of negativity)		–	–	+
Oligoclonal IgG synthesis	No data	+	–	+	+/-
Brain MRI	Cerebral cortex atrophy	Single foci of microangiopathy	Midbrain and superior cerebellar peduncle atrophy	Focal changes in the midbrain tegmentum, in the thalamus and basal ganglia	Often — inflammatory changes in the basal nuclei and substantia nigra

Note: \*EE — von Economo encephalitis (this table means the chronic form with a delayed onset, more often 1–5 years after the acute period); \*\*PEP — postencephalitic parkinsonism (with onset during acute period).

возможность отсроченного развития атипичного паркинсонизма как проявление ХКЭ, имеющего наибольшее сходство с ПНП. Вероятным механизмом является хроническое аутоиммунное воспаление, развившееся в ответ на персистенцию ВКЭ, что косвенно подтверждается обнаружением интра-текального олигоклонального синтеза, отсутствием негативизации титров ВКЭ-IgG в крови и отсутствием ВКЭ-IgG в ликворе. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дальнейших эпидемиологических (в особенности в эндемичных по КЭ районах), серологических, вирусологических и патоморфологических исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M., Kurz C., Josephs K.A., Lang A.E. et al.; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*. 2017;32(6):853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>
- Жукова О.Б., Рязанцева Н.Н., Новицкий В.В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2003;2(4):113–119. [Zhukova O.B., Ryazantseva N.N., Novitsky V.V. *Viral persistence: immunologic and molecular-genetic aspects of pathogenesis*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2003;2(4):113–119. (In Russian)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2003-4-113-120>
- Ратникова Л.И., Тер-Багдасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002;5:41–45. [Ratnikova L.I., Ter-Bagdasaryan L.V., Mironov I.L. Modern understanding of the pathogenesis of tick-borne encephalitis. *Epidemiology and Infectious diseases*. 2002;5:41–45. (In Russian)].
- Хафизова И.Ф., Фазылов В.Х., Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):79–85. [Khafizova I.F., Fazylov V.Kh., Yakupov E.Z., Matveeva T.V., Khakimova A.R., Mullaianova R.F. Chronic tick-borne encephalitis: the clinical and diagnostics features (literature review). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013;6(3):79–85. (In Russian)].
- Ruzek D., Avsic Zupanc T., Borde J., Chrdle A., Eyer L., Karganova G. et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. *Antiviral Research*. 2019;164:23–51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>
- Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Мошнегуч С.В., Зуева С.А. Нейровизуализация (МРТ-исследование) хронического клещевого энцефалита. *Медицина на Кузбассе*. 2015;14(3):66–71. [Subbotin A.V., Semenov V.A., Smirnov V.D., Moshneguts S.V., Zueva S.A. Neuvisualization (MRI-research) of chronic tick-borne encephalitis. *Meditsina na Kuzbasse*. 2015;14(3):66–71. (In Russian)].
- Хафизова И.Ф., Якупов Э.З., Матвеева Т.В., Фазылов В.Х., Ибатуллин М.М., Фаизова А.Т. и др. Хроническая форма клещевого энцефалита с картиной рассеянного энцефаломиелиита (описание клинического случая). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9–2):48–51. [Khafizova I.F., Iakupov E.Z., Matveeva T.V., Fazylov V.Kh., Ibatullin M.M., Faizova A.T. et al. The chronic form of tick-borne encephalitis with a clinical manifestation of disseminated encephalomyelitis (case description). *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2012;112(9–2):48–51. (In Russian)].
- Гуляева С.Е. Эпилепсия Кожевникова и клещевой энцефалит: история изучения, проблема патогенеза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2004;4(18):21–25. [Gulyaeva S.E. Kozhevnikov's epilepsy and tick-borne encephalitis: history of research, pathogenesis issues. *Pacific Medical Journal*. 2004;4(18):21–25. (In Russian)].
- Жукова Н.Г., Лукашова Л.В., Добкина М.Н., Лепихин А.В. Классификация клещевого энцефалита. *Медицина в Кузбассе*. 2008;7(5):53–58. [Zhukova N.G., Lukashova L.V., Dobkina M.N., Lepikhin A.V. Tick-borne encephalitis classification. *Meditsina na Kuzbasse*. 2008;7(5):53–58. (In Russian)].
- Berger J.R., Vilensky J.A. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;123:745–761. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53488-0.00036-5>
- Фоминых В.В., Фрей Е.А., Брылев Л.В., Гуляева Н.В. Аутоиммунные энцефалиты: болезнь XXI века на перекрестке неврологии и психиатрии. *Нейрохимия*. 2018;35(4):308–322. [Fominykh V.V., Frei E.A., Brylev L.V., Gulyaeva N.V. Autoimmune Encephalitis: Disease of the 21st Century at the Crossroads of Neurology and Psychiatry. *Neurochemistry*. 2018;35(4):308–322. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1134/S1027813318040039>
- Bhat S., Chokroverty S. Hypersomnia in Neurodegenerative Diseases. *Sleep Medicine Clinics*. 2017;12(3):443–460. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.017>
- Brusa A., Stoehr R., Pramstaller P.P. Progressive supranuclear palsy: new disease or variant of postencephalitic parkinsonism? *Movement Disorders*. 2004;19(3):247–252. <https://doi.org/10.1002/mds.10699>
- Geddes J.F., Hughes A.J., Lees A.J., Daniel S.E. Pathological overlap in cases of parkinsonism associated with neurofibrillary tangles. A study of recent cases of postencephalitic parkinsonism and comparison with progressive supranuclear palsy and Guamanian parkinsonism-dementia complex. *Brain*. 1993;116(Pt.1):281–302. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.281>
- Ikeda K., Akiyama H., Kondo H., Ikeda K. Anti-tau-positive glial fibrillary tangles in the brain of postencephalitic parkinsonism of Economo type. *Neuroscience Letters*. 1993;162:176–178. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90589-D](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90589-D)
- Haraguchi T., Ishizu H., Terada S., Takehisa Y., Tanabe Y., Nishinaka T. et al. An autopsy case of postencephalitic parkinsonism of von Economo type: some new observations concerning neurofibrillary tangles and astrocytic tangles. *Neuropathology*. 2000;20(2):143–148. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00287.x>
- Wenning G.K., Jellinger K., Litvan I. Supranuclear gaze palsy and eyelid apraxia in postencephalitic parkinsonism. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. 1997;104(8–9):845–865. <https://doi.org/10.1007/BF01285553>
- Buée-Scherrer V., Buée L., Leveugle B., Perl D.P., Vermersch P., Hof P.R., Delacourte A. Pathological tau proteins in postencephalitic parkinsonism: comparison with Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of Neurology*. 1997;42(3):356–359. <https://doi.org/10.1002/ana.410420312>
- Ghaemi M., Rudolf J., Schmülling S., Bamborschke S., Heiss W.D. FDG- and Dopa-PET in postencephalitic parkinsonism. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*. 2000;107(11):1289–1295. <https://doi.org/10.1007/s007020070018>
- Dale R.C., Church A.J., Surtees R.A., Lees A.J., Adcock J.E., Harding B. et al. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*. 2004;127(Pt.1):21–33. <https://doi.org/10.1093/brain/awh008>