

Шмидт Т.Е.¹, Пронин И.Н.², Казанцев К.Ю.¹, Воскресенская О.Н.¹, Дамулин И.В.¹, Александров А.А.¹, Яхно Н.Н.¹

¹Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

CLIPPERS-синдром

CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — недавно описанное редкое заболевание с поражением ЦНС. Оно характеризуется подострым развитием симптомов поражения, преимущественно ствола головного мозга и мозжечка, специфическими изменениями, выявляемыми при магнитно-резонансной томографии (МРТ), наличием периваскулярной лимфатической инфильтрации в веществе головного мозга и хорошим ответом на проведение терапии глюкокортикоидами (ГК).

В статье приведено описание CLIPPERS-синдрома у пациента, наблюдавшегося в клинике в течение 10 лет. На протяжении этого периода рассматривались разные варианты клинического диагноза. Окончательный диагноз был поставлен лишь при сопоставлении клинического течения и проявлений болезни, данных МРТ, а также реакции на терапию ГК и ее отмену.

Приведены данные литературы и диагностические критерии этого заболевания.

Ключевые слова: CLIPPERS-синдром; рассеянный склероз; магнитно-резонансная томография; лимфоцитарная инфильтрация; варолиев мост; лимфома; глиома; васкулиты.

Контакты: Татьяна Евгеньевна Шмидт; schmidttnb@gmail.com

Для ссылки: Шмидт ТЕ, Пронин ИН, Казанцев КЮ и др. CLIPPERS-синдром. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):76–82.

CLIPPERS syndrome

Schmidt T.E.¹, Pronin I.N.², Kazantsev K.Yu.¹, Voskresenskaya O.N.¹, Damulin I.V.¹, Aleksandrov A.A.¹, Yakhno N.N.¹

¹A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Academician N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery,

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²16, Fourth Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047

CLIPPERS syndrome (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) is a recently described rare disease affecting the central nervous system. It is characterized by subacute development of symptoms of lesions predominantly in the brain stem and cerebellum, by specific magnetic resonance imaging (MRI) changes, perivascular lymphocytic infiltration in the brain substance and a good response to glucocorticoid (GC) therapy.

The paper describes CLIPPERS syndrome in a patient who has been followed up in a clinic for 10 years. During this period, different variants of clinical diagnosis have been considered. The final diagnosis was made only when comparing the clinical course and manifestations of the disease, MRI data, as well as the reaction to GC therapy and its discontinuation.

Literature data and diagnostic criteria of this disease are presented.

Keywords: CLIPPERS syndrome; multiple sclerosis; magnetic resonance imaging; lymphocytic infiltration; pons varolii; lymphoma; glioma; vasculitides.

Contact: Tatiana Evgenyevna Shmidt; schmidttnb@gmail.com

For reference: Schmidt TE, Pronin IN, Kazantsev KYu, et al. CLIPPERS syndrome. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2018;10(2):76–82.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82

CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — хроническое лимфоцитарное воспаление с периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, реагирующее на терапию глюкокортикоидами (ГК). Впервые этот синдром был описан в 2010 г. S. Pittock и соавт. [1] как воспалительное заболевание ЦНС, преимущественно поражающее ствол мозга и мозжечок и имеющее характерные клинические и нейровизуализационные признаки. Авторы представили 8 пациентов со схожими проявлениями заболевания и полага-

ли, что для его диагностики достаточно таких признаков, как периодическое развитие ствовой симптоматики, характерное точечное накопление контрастного вещества в стволе мозга (преимущественно в варолиевом мосту) в виде «соли с перцем» и хороший эффект применения ГК, при условии исключения других диагнозов [1]. К настоящему времени описано немногим более 50 случаев возможного или достоверного CLIPPERS-синдрома. В отечественной литературе имеется лишь одна публикация, в которой приведено описание 2 пациентов с этим заболеванием [2].

Представляем наше клиническое наблюдение.

Пациент М., 42 лет, врач-хирург, наблюдался в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожеевникова в течение 10 лет (с 2008 г.). В 2007 г. у него подостро (в течение нескольких недель) развился левосторонний гемипарез. После появления слабости в левых конечностях проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в режиме T2 ВИ выявлен гиперинтенсивный очаг в варолиевом мосту. Пациент обратился в специализированный неврологический центр, в котором проводили дифференциальный диагноз между демиелинизирующим заболеванием и глиальной опухолью ствола головного мозга. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не подтвердила наличия опухоли, и поставлен диагноз «рассеянный склероз». Тогда же впервые была проведена пульс-терапия ГК, приведшая к полному регрессу симптоматики. Однако на протяжении следующего года отмечались периоды нарастания слабости в левой руке и левой ноге, в связи с чем пациент получал повторные курсы гормональной терапии, всегда с положительным эффектом. В конце 2008 г. он впервые был госпитализирован в нашу клинику по поводу медленно нарастающей слабости в левых конечностях и появления парестезий в лице. В то время наиболее вероятным диагнозом представлялся «вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с обострениями». Для купирования прогрессирования симптоматики проведена инфузия митоксантрона из расчета 20 мг/м² поверхности тела и 1000 мг метилпреднизолона, что привело к увеличению силы в конечностях и исчезновению парестезий в лице. Однако после выписки из стационара слабость в левых конечностях вновь стала нарастать, вследствие чего пациент был вынужден оставить работу.

Повторно обратился в клинику в 2014 г. в связи с очередным нарастанием левостороннего гемипареза и присоединившимися пошатыванием при ходьбе, нечеткостью речи, а также снижением слуха на правое ухо. При поступлении он сообщил, что весной 2010 г. самостоятельно в течение недели принимал преднизолон в таблетках, начиная с дозы 80 мг, с последующим постепенным ее снижением. Наблюдалось значимое улучшение, но через несколько недель слабость в левых конечностях вновь выросла. После этого пациент гормональной терапии не получал, а самостоятельно несколько месяцев принимал антибиотик тетрациклинового ряда.

При поступлении в клинику в 2014 г. общее состояние удовлетворительное. В соматическом статусе — без отклонений от нормы. В неврологическом статусе: горизонтальный нистагм при следящих движениях глаз, мозжечковая дизартрия. Мышечная сила в правой руке — 5 баллов, в проксимальном отделе левой руки — 3,5 балла, в дистальном — 5 баллов; в ногах — мышечная сила в правой ноге — 5 баллов, в проксимальном отделе левой ноги — 4 балла, в дистальном — 5 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы высокие, с расширенными зонами. Анзорефлексия с акцентом слева, двусторонний симптом Бабинского. Пошатывание в пробе Ромберга. Походка — атактическая. Правосторонняя глухота.

Клинические и биохимические показатели в анализах крови — без отклонений от нормы.

Было проведено исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с определением синтеза олигоклональных антител. Получен 1-й тип синтеза (наличие антител в крови и отсут-

ствие в ЦСЖ), не характерный для рассеянного склероза. Содержание белка — 0,3 ‰, цитоз — 3/3.

При МРТ в режимах T2 и T2-FLAIR выявлялось поражение варолиева моста с частичным вовлечением ножек среднего мозга и распространением поражения на область подкорковых образований справа. Определялись признаки окклюзионной гидроцефалии без перивентрикулярного отека, обусловленные стенозированием силвиева водопровода за счет увеличения размеров ствола мозга (рис. 1, а—в). При внутривенном контрастном усилении в режиме T1 в аксиальной (рис. 1, г) и сагиттальной (рис. 1, д) проекциях наблюдалось мелкоочаговое патологическое накопление контрастного вещества, соответствующее локализации изменений, выявленных в режиме T2.

Зрительные вызванные потенциалы в норме. При офтальмологическом исследовании патологии не обнаружено. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки и брюшной полости патологии не выявлено.

Концентрация ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в крови — 40 ЕД (при норме 20–70 ЕД), что не подтвердило возможности атипично текущего нейросаркоидоза.

При иммунологическом исследовании крови не обнаружено наличия антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и антинуклеарного фактора (АНФ).

Неизменный значимый регресс симптоматики на фоне терапии ГК заставлял предполагать в первую очередь дизиммунную природу болезни. Пациенту вновь была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, оказавшая, как и прежде, отчетливый положительный эффект.

Следующее обращение в клинику — в 2017 г. Пациент сообщил, что со времени последней госпитализации в 2014 г. у него отмечались периодические ухудшения состояния, по поводу чего он перорально принимал преднизолон (80 мг в течение недели с последующим постепенным снижением дозы), который, однако, уже не оказывал значимого положительного эффекта, и симптоматика продолжала медленно нарастать.

При поступлении в соматическом статусе по-прежнему отклонений не выявлено. В неврологическом статусе: грубый горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом, выраженная мозжечковая дизартрия. Мышечная сила в правой руке — 5 баллов, в проксимальном отделе левой руки — 2,5 балла, в дистальном — 5 баллов; в правой ноге — 5 баллов, в проксимальном отделе левой ноги — 3 балла, в дистальном — 5 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу. Высокие сухожильные рефлексы с расширенными зонами, клонус левой стопы, двусторонний симптом Бабинского. В пробе Ромберга — пошатывание. Ходьба с выраженной атаксией. Правосторонняя глухота. В общем клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не обнаружено.

Исследование вызванных сенсорных потенциалов выявило грубое асимметричное поражение варолиева моста, больше справа, грубое поражение быстропроводящих волокон с левых конечностей на стволовом уровне, значительное поражение быстропроводящих волокон с правой ноги выше поясничного утолщения.

При МРТ в режиме T2 ВИ на уровне моста с переходом на ножки мозга и ножки мозжечка, таламус и белое вещество правой гемисферы большого мозга определялись мелкие гиперинтенсивные очаговые изменения, накапливающие контрастное вещество в режиме T1 ВИ. Мозолистое тело на всем протяжении истончено.

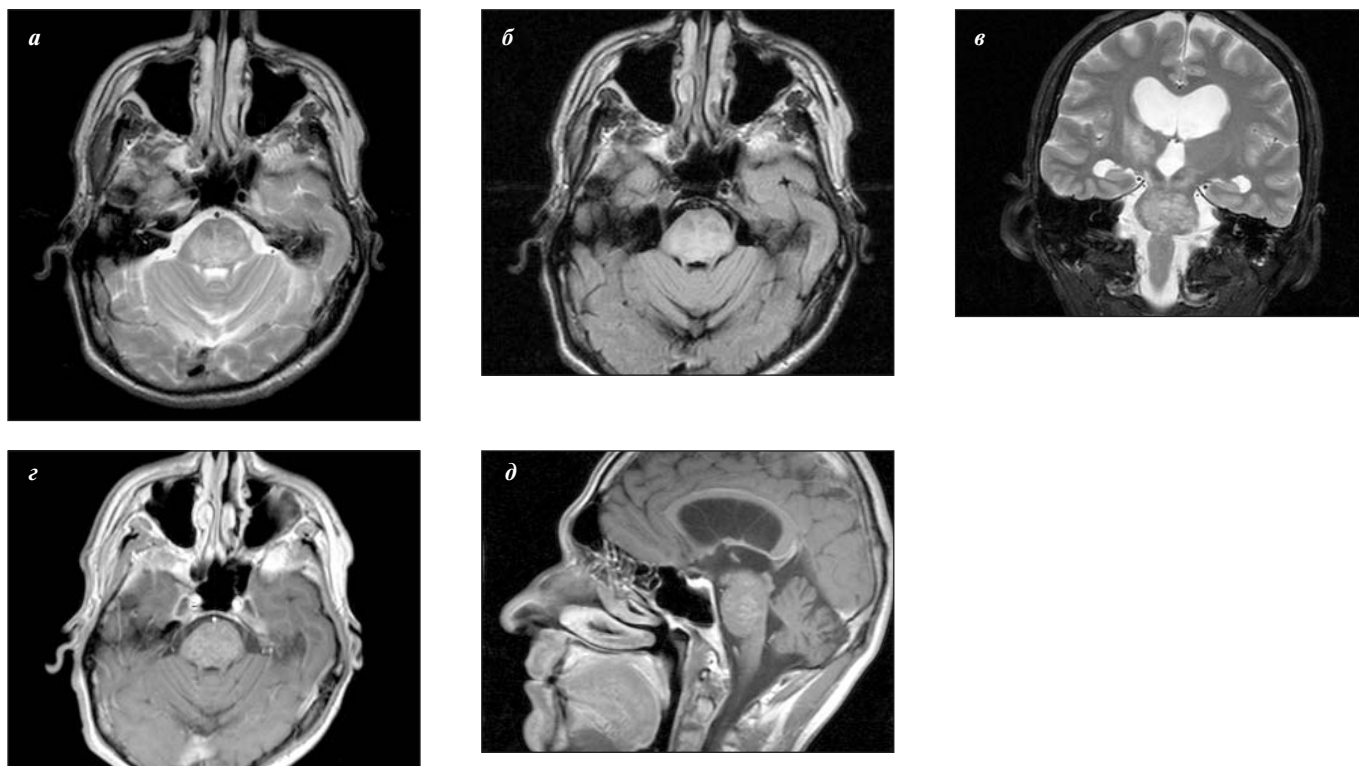


Рис. 1. МРТ в режимах T2 (а) и T2-FLAIR (б) в аксиальной, а также в режиме T2 (в) во фронтальной проекциях. Выявляется поражение варолиевого моста с частичным вовлечением ножек среднего мозга и распространением поражения на область подкорковых образований справа. Также определяются признаки окклюзионной гидроцефалии без перивентрикулярного отека, обусловленные стенозированием силвиева водопровода за счет увеличения размеров ствола мозга. При внутривенном контрастном усилении в режиме T1 в аксиальной (г) и сагиттальной (д) проекциях визуализируется мелкоочаговое патологическое накопление контрастного вещества, соответствующее локализации изменений, выявленных в режиме T2

Вновь проведена внутривенная пульс-терапия ГК, приведшая к незначительному клиническому улучшению в виде некоторого уменьшения мозжечковой симптоматики.

При повторной МРТ головного мозга (рис. 2, а, б): в режимах T2 и T2-FLAIR в аксиальной проекции отмечались единичные микроочаги патологического повышения МР-сигнала с развитием признаков атрофии варолиевого моста. После внутривенного контрастного усиления в режиме T1 в аксиальной и сагиттальной проекциях не выявлено признаков накопления контрастного препарата в структурах мозга, включая область ствола (рис. 2, в, г). Определялся выраженный стеноз водопровода мозга с увеличением вентральных отделов за счет формирования спайки на уровне его входа в 4-й желудочек.

В связи с неясностью диагноза вновь были проанализированы все данные МРТ головного мозга. Локализация, размер, характер очагов в стволе головного мозга, накопление контрастного вещества в них, а также выраженная динамика нейровизуализационной картины в зависимости от проводимой гормональной терапии в сопоставлении с клиникой заболевания позволили остановиться на диагнозе «CLIPPERS-синдром».

Обсуждение. Таким образом, у пациента на протяжении всех 10 лет отмечалось ремиттирующее течение болезни с однотипной клинической симптоматикой в виде преимущественно левостороннего гемипареза, к которому затем присоединились атактические нарушения, мозжечковая дизартрия и правосторонняя глухота. Клиническая картина соответствовала поражению ствола головного мозга, преимущественно справа, и средних ножек мозжечка. При ней-

ровизуализационных исследованиях неизменно выявлялись очаги в стволе мозга с дальнейшим распространением на область подкорковых образований справа. Изменения вызванных потенциалов также указывали на стволовой уровень повреждения. Рассматривалась вероятность того, что глухота, имеющаяся у пациента, могла быть обусловлена длительным приемом антибиотика. Однако в таком случае снижение слуха было бы двусторонним, а в данном случае слух отсутствовал только на правое ухо, что также, вероятно, обусловлено поражением правой половины ствола мозга.

Молодой возраст пациента, ремиттирующее течение заболевания с развитием пирамидно-мозжечковой симптоматики, гиперинтенсивные очаги в режиме T2 ВИ, которые накапливали контрастный препарат в режиме T1 ВИ, при первом обращении в клинику заставляли прежде всего предполагать рассеянный склероз, диагноз которого и был вначале поставлен. Однако, когда больной через 7 лет вновь обратился в клинику, этот диагноз стал вызывать сомнения. Нормальные зрительные вызванные потенциалы, отсутствие изменений глазного дна и тазовых нарушений, столь характерных для этого заболевания, наличие глухоты, которая практически никогда не встречается при рассеянном склерозе, отсутствие супратенториальных очагов при МРТ, а также олигоклональных антител в ЦСЖ заставили сомневаться в правильности поставленного диагноза. В качестве возможного диагноза рассматривались глиальная опухоль, первичная лимфома ЦНС, нейросаркоидоз, системный васкулит, первичный ангиит ЦНС.

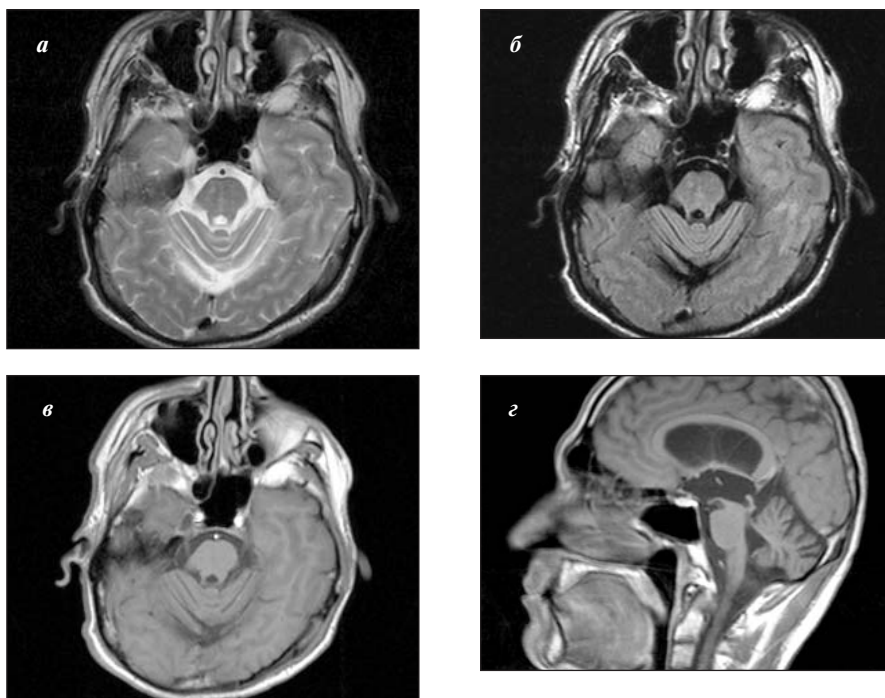


Рис. 2. МРТ в режимах T2 (а) и T2-FLAIR (б). В аксиальной проекции отмечают единичные микроочаги патологического повышения МР-сигнала с развитием признаков атрофии варолиева моста. После внутривенного контрастного усиления в режиме T1 в аксиальной (в) и сагитальной (г) проекциях не выявлено признаков накопления контрастного вещества в структурах мозга, включая область ствола. Определяется выраженный стеноз водопровода мозга с увеличением его вентральных отделов за счет формирования спайки на уровне входа в IV желудочек

Гормональная терапия при глиальной опухоли ствола головного мозга и первичной лимфоме ЦНС также могла бы приводить к улучшению, но данные ранее проведенной ПЭТ и длительное относительно благополучное течение болезни позволяли исключить эти заболевания.

Предполагалось также наличие у пациента нейросаркоидоза. Однако при нейросаркоидозе изолированное поражение ствола мозга и мозжечка встречается крайне редко. Для этого заболевания типичны поражение легких и повышенная концентрация АПФ. Уровень АПФ у пациента был нормальным, а КТ легких не выявила изменений. Кроме того, очаги поражения в головном мозге при нейросаркоидозе, как правило, локализируются в оболочках мозга и супратенториально.

Симптомы поражения ствола мозга могли указывать на стволовой энцефалит Бикерстаффа. Однако его типичным нейровизуализационным признаком является наличие единичных ненакапливающих контрастное вещество очагов в верхнем отделе ствола мозга, зрительном бугре и варолиевом мосту. Нехарактерно для этого заболевания и длительное рецидивирующее относительно благоприятное течение, наблюдавшееся у нашего пациента.

В качестве возможного диагноза рассматривался системный васкулит. Однако ему присущи экстракраниальные проявления и воспалительные изменения в анализе крови, чего не было у нашего пациента. Кроме того, АНЦА, которые, как правило, определяются при гранулематозных васкулитах, и АНФ, выявляемый при системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, обнаружены не были.

Гемипарез, а также атаксия и дизартрия, имеющиеся у пациента, могли быть проявлением первичного ангиита ЦНС. Но ведущими в его клинической картине являются головная боль и когнитивные нарушения, чего не отмечалось у пациента. Атаксия и дизартрия, присутствовавшие у больного, обычно появляются лишь на поздней стадии заболевания. Кроме того, при первичном ангиите ЦНС при МРТ обнаруживаются множественные кортикальные и субкортикальные инфаркты, а поражение ствола мозга, напротив, нехарактерно.

Лишь длительное динамическое наблюдение за пациентом, тщательный анализ течения заболевания (хороший ответ на гормональную терапию, быстрое возобновление симптоматики при ее отмене и, главное, специфический характер нейровизуализационных изменений) позволили установить диагноз «CLIPPERS-синдром».

CLIPPERS-синдром — недавно выделенный хронический энцефаломиелит, хорошо отвечающий на терапию ГК. У всех пациентов, представленных S. Pittock и соавт. [1], имелась схожая симптоматика в виде диплопии, дизартрии, нистагма, парестезий

в лице и мозжечковой атаксии. Кроме того, у некоторых из них были признаки вовлечения спинного мозга и/или когнитивные нарушения. При МРТ определялись двусторонние периваскулярные мелкие очаги (диаметром <3 мм) с точечным, но не кольцевидным, как при рассеянном склерозе, накоплением контрастного препарата в варолиевом мосту и мозжечке в виде «соли с перцем». В последовавших за первым описанием этого синдрома клинических наблюдениях было отмечено, что, помимо варолиева моста и мозжечка, очаги могут обнаруживаться в верхних отделах спинного мозга, зрительном бугре, внутренней капсуле, мозолистом теле, базальных ганглиях и в белом веществе больших полушарий. С каждым новым описанием CLIPPERS-синдрома выявляются новые клинические и радиологические его проявления. Описаны случаи с парезом вертикального зрения, «полутормым синдромом», межъядерной офтальмоплегией, параличом отводящего нерва, периферическим парезом мимических мышц, дистальным нарушением чувствительности в ногах, парестезиями в пальцах рук, в области волосистой части головы, гиперактузией, насильственным плачем, психотическим эпизодом с делюзиями, гипертензионным синдромом (утренние головная боль и рвота), тошнотой, икотой, онемением языка [2–5]. Имеется наблюдение, в котором, помимо характерных для CLIPPERS-синдрома очагов, были обнаружены двусторонние очаги в красных ядрах, кольцевидно, а не диффузно, накапливающие контрастное вещество. У этого пациента в течение 6 мес медленно нарастали дизартрия и негрубая атаксия. Пульс-терапия метилпреднизолоном привела к исчезновению симптомов, однако

в течение 3 дней после ее прекращения стали возникать пароксизмы дизартрии и дискоординации в конечностях. Эти эпизоды длились несколько секунд и повторялись более 20 раз в день. Назначение карбамазепина привело к полному их купированию. Подобные пароксизмальные проявления изредка встречаются при рассеянном склерозе, болезни Бехчета, стволовом энцефалите Бикерстаффа. Как полагают, они обусловлены эфалтической активацией демиелинизированных аксонов вокруг красных ядер, что приводит к временному блокированию мозжечково-таламоторковых связей [6]. Иногда очаги при CLIPPERS-синдроме могут сливаться в более крупные, но всегда без видимого масс-эффекта. Однако чем дальше от варолиева моста, тем меньше число очагов. Течение заболевания ремиттирующее. В некоторых случаях во время обострения в ЦСЖ обнаруживаются олигоклональные антитела [4].

Патогенез CLIPPERS-синдрома остается неясным. В качестве этиологического фактора предполагалась патология сосудов. Однако по данным МРТ с мощностью поля 7 Т выявляется распространенное периваскулярное воспаление, а при морфологическом исследовании признаков васкулита не обнаруживается, несмотря на выраженное воспаление вокруг сосудов. Характерное точечное накопление контрастного препарата в белом и сером веществе в сочетании с морфологией периваскулярного инфильтрата, выявляемой при биопсии, свидетельствует об аутоиммунной или какой-либо другой природе этого заболевания, обусловленной воспалением, с периваскулярным тропизмом [7]. Учитывая характерную локализацию очагов, S Pittock и соавт. [1] предположили, что в основе этого синдрома лежит специфический дизиммунный процесс, направленный против эпитопов аутоантигенов, расположенных в варолиевом мосту. Появление олигоклональных антител в ЦСЖ во время обострений и исчезновение их в период ремиссии указывает на дизиммунный процесс, отличный от такового при рассеянном склерозе, при котором олигоклональные антитела присутствуют постоянно. Эффекторными клетками этого воспалительного процесса являются Т-лимфоциты, преимущественно CD4-клетки [3]. В другом исследовании было показано, что при биопсии обнаруживаются выраженная Т-лимфоцитарная (преимущественно CD3-клетками) и незначительная В-лимфоцитарная (преимущественно CD20-клетками) инфильтрация, а также инфильтрация макрофагами, которые наиболее выражены периваскулярно, но также диффузно присутствуют в паренхиме серого и белого вещества и в оболочках мозга. Это сопровождается астроглиозом и вторичной демиелинизацией [4].

В части описанных случаев CLIPPERS-синдрома диагноз был поставлен ретроспективно на основании изучения клинической и нейровизуализационной картины ранее неопределенных заболеваний ЦНС. Так G. Taieb и соавт. [3] представили данные длительного наблюдения за 12 пациентами из 9 французских центров по изучению рассеянного склероза, которым в результате был поставлен диагноз CLIPPERS-синдрома. Возраст больных колебался от 13 до 64 лет (средний возраст — 46,5 года), за средний период наблюдения 5,5 года (от 6 мес до 34 лет) они перенесли 42 обострения. Наиболее частыми проявлениями обострения были: мозжечковая атаксия (в 31 обострении), диплопия (в 16) и нистагм (в 13). Чаще всего обострения проявлялись изолированным стволовым синдромом, но в ряде из них отме-

чалось сочетание признаков поражения ствола головного мозга со спинальной симптоматикой [3].

CLIPPERS-синдром развивается подостро, в течение нескольких недель — нескольких месяцев, встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин и может дебютировать в любом возрасте. Предположение о наличии этого синдрома должно возникать при выявлении характерной нейровизуализационной картины. Для ранних стадий заболевания типичны выраженный клинический и нейровизуализационный ответ на терапию ГК и ухудшение клинической и радиологической картины при их отмене [1, 5, 8]. Именно такая динамика болезни была у нашего пациента. Важной нейровизуализационной характеристикой CLIPPERS-синдрома является двустороннее накопление контрастного вещества в стволе мозга. Одностороннее его накопление должно побуждать к поиску другой причины — опухоли или заболевания из группы гранулематозов. Площадь очагов на T2 ВИ-изображениях практически совпадает с площадью накопления контрастного препарата в режиме T1 ВИ. Подобная МРТ-картина имеется и у нашего пациента. Состав ЦСЖ может быть нормальным, в некоторых случаях выявляются повышение содержания белка до 1 г/л или незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, а также олигоклональные антитела, которые, как уже отмечалось, исчезают во время улучшения состояния [9].

Несмотря на вполне определенную картину CLIPPERS-синдрома, этот диагноз должен устанавливаться только при исключении других возможных причин. Ранняя диагностика CLIPPERS-синдрома чрезвычайно важна, так как правильная тактика лечения позволяет в значительной степени задержать развитие инвалидизации пациентов [10].

Некоторые авторы полагают, что для диагностики CLIPPERS-синдрома достаточно характерной триады: симптомов поражения ствола головного мозга, хорошего ответа на терапию ГК и очагов на МРТ в виде «соли с перцем». Однако в некоторых случаях, в которых предполагался диагноз CLIPPERS-синдрома, впоследствии были выявлены В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, лимфоматоидный гранулематоз. В связи с этим высказано предположение, что CLIPPERS-синдром может быть предвестником злокачественного заболевания, и предложено во всех случаях подозрения на этот синдром обязательно проводить биопсию мозговой ткани [4, 10, 11]. Однако биопсия ткани ствола мозга небезопасна, поэтому рекомендуется использовать МР-спектроскопию, которая при В-клеточной лимфоме выявляет повышенное соотношение холина/N-ацетиласпартата.

Высказывалось предположение о том, что этот синдром является вариантом рассеянного склероза. Однако ни в одном из тех случаев CLIPPERS-синдрома, в которых проводилась биопсия ткани мозга, не обнаружено характерных признаков рассеянного склероза. Типичные для последнего клинические и радиологические проявления также не присущи CLIPPERS-синдрому.

W. Tobin и соавт. [4] проанализировали 35 пациентов с диагнозом CLIPPERS-синдрома. У 2 из них впоследствии были выявлены злокачественные новообразования: у одного через 33 мес после диагностики CLIPPERS-синдрома и через 16 мес после начала лечения азатиоприном обнаружена лимфома ЦНС; у другого во время операции по удалению аденомы надпочечника случайно была выявлена В-клеточная лимфома низкой степени злокачественности.

В целом оказалось, что из 35 проанализированных случаев в 12 диагноз был установлен ошибочно. В 4 из них удалось определить причины развития симптоматики, весьма сходной с клинической картиной CLIPPERS-синдрома. Такими причинами оказались: семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, стволовой энцефалит, вызванный реактивацией вируса опоясывающего герпеса, множественная системная атрофия и первичный васкулит ЦНС. У 4 из оставшихся 8 пациентов была проведена биопсия мозга, не позволившая установить определенный диагноз.

В 2017 г. W. Tobin и соавт. [4] на основании анализа клинических, нейровизуализационных и патоморфологических признаков CLIPPERS-синдрома, а также ответа на терапию ГК модифицировали диагностические критерии этого заболевания, предложенные в 2012 г. N. Simon и соавт. [5]. Они выделили *следующие критерии*:

1. Клинические:

- подостро развившиеся симптомы поражения варолиева моста и мозжечка, возможно (но необязательно), с другими признаками поражения ЦНС, такими как когнитивные нарушения или миелопатия;
- хороший ответ на терапию ГК;
- отсутствие вовлечения периферической нервной системы;
- отсутствие другого объяснения имеющейся симптоматики.

2. Нейровизуализационные:

- очаги, гомогенно накапливающие контрастное вещество, без масс-эффекта, преимущественно расположенные в варолиевом мосту и мозжечке, диаметром <3 мм;
- значительное уменьшение накопления контрастного вещества на фоне терапии ГК;
- площадь гомогенных очагов в режиме T2 ВИ не должна существенно превышать площадь накопления контрастного вещества в режиме T1 ВИ;
- очаги в спинном мозге, аналогичные в режимах T1 ВИ и T2 ВИ очагам в головном мозге.

3. Патоморфологические:

- значительная, преимущественно периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, и диффузная паренхиматозная инфильтрация с возможным вовлечением как белого, так и серого вещества;
- преимущественно Т-лимфоцитарная инфильтрация (CD4 и CD8) с макрофагами;
- отсутствие демиелинизации или фокальная вторичная демиелинизация;
- отсутствие другого лучшего объяснения имеющихся изменений.

Установить диагноз достоверного CLIPPERS-синдрома позволяет только наличие всех представленных критериев. Если имеются лишь клинические и нейровизуализационные признаки, следует диагностировать возможный CLIPPERS-синдром. Предлагаемые диагностические критерии могут не полностью отражать весь спектр возможных при этом заболевании изменений и требуют дальнейшего уточнения.

Таким образом, исходя из предложенных диагностических критериев, диагноз у нашего пациента должен быть

сформулирован как «возможный CLIPPERS-синдром». Для достоверного диагноза этого заболевания необходимо выполнение биопсии ткани мозга с морфологическим подтверждением, однако пациент отказался от проведения этого исследования.

«Красными флажками» при подозрении на CLIPPERS-синдром являются: отсутствие ответа на терапию ГК; отсутствие таких характерных признаков, как дизартрия и атаксия; отсутствие очагов в варолиевом мосту, выявляемых при МРТ; острое развитие; гипертермия; угнетение сознания; эпилептические припадки в дебюте болезни; менингизм; потеря массы тела; наличие экстракранеральной патологии; плеоцитоз в ЦСЖ >100/мл³; выявление злокачественных клеток в ЦСЖ [12, 13]. Ни одного «красного флажка» у нашего пациента не было.

Лечение CLIPPERS-синдрома заключается в применении неселективных иммуносупрессоров, что обусловлено наличием в очагах как Т-, так и В-лимфоцитов. Рандомизированных контролируемых исследований, посвященных терапии CLIPPERS-синдрома, не проводилось в связи с редкостью этого заболевания. Наиболее часто применяют внутривенное введение 1000 мг метилпреднизолона в течение 5 дней с последующим переходом на длительный пероральный прием небольших (20–30 мг) доз преднизолона, что позволяет эффективно предупреждать развитие новых обострений. Длительность приема ГК индивидуальна — терапия должна продолжаться до достижения клинко-радиологического эффекта [14]. Как полагают, назначение ГК в комбинации с иммуномодуляторами или иммуносупрессорами (азатиоприн, циклофосфан, метотрексат, ритуксимаб) окажется более действенным, чем использование только ГК. Предлагается постепенно наращивать дозу цитостатиков на фоне ежедневного приема 20 мг преднизолона до достижения их целевых доз (метотрексат — 22,5 мг/сут, азатиоприн — 20 мг/сут). Такое сочетание, вероятно, позволит снизить дозы иммуносупрессоров, что приведет к уменьшению нежелательных явлений. На фоне постоянной иммуносупрессивной терапии возможно достижение стойкого положительного эффекта.

В представленном клиническом случае пациент не получал длительной иммуносупрессивной терапии после коротких курсов ГК, что и вызывало развитие обострений. У некоторых пациентов с длительным течением заболевания наблюдается нарастание симптоматики, несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию, что указывает также на наличие невоспалительного нейродегенеративного процесса [3, 4, 12–15]. У нашего пациента об имеющемся нейродегенеративном компоненте свидетельствует истончение мозолистого тела. При CLIPPERS-синдроме необходимо проводить МРТ в динамике, так как клиническая ремиссия на фоне терапии ГК сопровождается значительным снижением или полным исчезновением накопления контрастного вещества при нейровизуализации, которое вновь появляется при очередном обострении, что помогает в установлении диагноза. Если же, несмотря на применение адекватных доз ГК, развивается очередное обострение или наблюдается отрицательная динамика при МРТ, диагноз CLIPPERS-синдрома должен быть пересмотрен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pittock S, Debruyne J, Krecke K, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2010 Sep;133(9):2626-34. doi: 10.1093/brain/awq164. Epub 2010 Jul 17.
2. Лихачев СА, Астапенко АВ, Плешко ИВ и др. Аутоиммунный стволовой энцефалит-синдром CLIPPERS. Неврологический журнал. 2015;(6):15-21. [Likhachev SA, Astapenko AV, Pleshko IV, et al. Autoimmune stem encephalitis syndrome CLIPPERS. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2015;(6):15-21. (In Russ.)].
3. Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. Long-term of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol*. 2012 Jul;69(7):847-55. doi: 10.1001/archneurol.2012.122.
4. Tobin W, Guo Y, Krecke K, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2415-2425. doi: 10.1093/brain/awx200.
5. Simon N, Parratt J, Barnett M, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan;83(1):15-22. doi: 10.1136/jnnp-2011-301054. Epub 2011 Nov 5.
6. Duprez T, Sindic C. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):e184; author reply e186. doi: 10.1093/brain/awr034. Epub 2011 Mar 7.
7. Duvernoy H. Human brainstem vessels. Berlin: Springer-Verlag; 1978. P. 2-34.
8. Lefaucher N, Bouwijn J, Ahtoy P, et al. Teaching neuroimages: punctuate and curvilinear enhancement peppering the pons responsive to steroids. *Neurology*. 2011 Sep 6;77(10):e57-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822cfa4a.
9. Jones J, Dean A, Antoun N, et al. Radiologically compatible CLIPPERS may conceal a numbers of pathologies. *Brain*. 2011 Aug;134(Pt 8):e187. doi: 10.1093/brain/awr134. Epub 2011 Jun 7.
10. Limousin N, Praline J, Motica O, et al. Brain biopsy is required in steroid-resistance patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol*. 2012 Mar;107(1):223-4. doi: 10.1007/s11060-011-0724-0. Epub 2011 Oct 4.
11. Kleinschmidt-DeMasters B, West M. CLIPPERS with chronic small vessel damage more often overlap small vessel vasculitis?. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 Mar;73(3):262-7. doi: 10.1097/NEN.0000000000000050.
12. Шмидт ТЕ. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Неврологический журнал. 2016;(5):252-64. [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of the central nervous system. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016;(5):252-64. (In Russ.)].
13. Reddy SM, Lath R, Swain M, Ranjan A. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A case report and review of literature. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015 Jul-Sep;18(3):345-7. doi: 10.4103/0972-2327.152085.
14. Gabilondo I, Saiz A, Graus F, Villoslada P. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):2090-2. doi: 10.1007/s00415-011-6068-z. Epub 2011 May 8.
15. Sempere A, Mola S, Martin-Medina P, et al. Responsive to immunotherapy in CLIPPERS. *J Neuroimaging*. 2013 Apr;23(2):254-5. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00631.x. Epub 2011 Aug 17.

Поступила 7.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.