

Синдром Снеддона

Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова,
Д.В. Юдин, Д.Ю. Кулаков, Г.Р. Аветисян

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Контакты:

Андрияшкина
Дарья Юрьевна,
andryashkina.darya
@yandex.ru
Contacts: Darya
Andriyashkina,
andryashkina.darya
@yandex.ru

Поступила 14.03.2022

Принята 01.11.2022

Приведен клинический случай рецидивирующих острых нарушений мозгового кровообращения у больного молодого возраста, которому диагностирован синдром Снеддона. У пациента выявлены полиморфизмы генов: гомозиготный 4G/5G — в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*), C807T — в гене гликопротеина I (*GpIa*), T1565C — в гене гликопротеина III (*GpIIIa*), G1639A — в гене эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*), — а также повышение уровня гомоцистеина, которые являлись факторами риска тромбоза.

Ключевые слова: синдром Снеддона, рецидивирующие инсульты, острое нарушение мозгового кровообращения, livedo racemose, сетчатое ливедо, нейрокожный синдром, антифосфолипидный синдром, васкулопатия, антикоагулянты, антиагреганты

Для цитирования: Андрияшкина Д.Ю., Кондрашов А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Юдин Д.В., Кулаков Д.Ю., Аветисян Г.Р. Синдром Снеддона. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):630–637.

SNEDDON SYNDROME: A RARE DIAGNOSIS

Daria Yu. Andriyashkina, Artem A. Kondrashov, Nadezhda A. Shostak, Natalia A. Demidova,
Denis V. Yudin, Dmitry Yu. Kulakov, Goar R. Avetisian

The study objective is to demonstrate a rare cause of recurrent acute cerebrovascular diseases in a young patient — Sneddon syndrome. The patient revealed gene polymorphism: homozygous 4G/5G in the plasminogen activator inhibitor-1 (*PAI-1*) gene, C807T in the glycoprotein I gene (*GpIa*), T1565C in the glycoprotein III gene (*GpIIIa*), G1639A in the vitamin K epoxide reductase gene (*VKORC1*), increased homocysteine, which were risk factors for thrombosis.

Key words: Sneddon syndrome, recurrent strokes, acute cerebrovascular disease, livedo racemose, livedo reticularis, neuroectodermal syndrome, antiphospholipid syndrome, vasculopathy, anticoagulants, antiplatelets

For citation: Andriyashkina DYU, Kondrashov AA, Shostak NA, Demidova NA, Yudin DV, Kulakov DYU, Avetisian GR. Sneddon syndrome: A rare diagnosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):630–637 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-630-637

Введение

Синдром Снеддона (СС) — редкая невоспалительная васкулопатия мелких и средних артерий, характеризующаяся поражением кожи в виде генерализованного livedo racemosa (LR) в сочетании с повторяющимися ишемическими цереброваскулярными событиями.

Первое упоминание о LR представил S. Ehrmann (1907), описав у пациента с сифилисом особенности кожного паттерна в виде «синего тонкого ветвления деревьев» или узора «разветвленного освещения», усиливающегося на холоде [1]. В конце 50-х годов XX века появились первые единичные описания случаев сочетания характерных кожных изменений и неврологических симптомов [2, 3]. Пять лет спустя британский дерматолог Ян Брюс Снеддон (1965) сообщил о шести пациентах с тяжелыми генерализованными изменениями кожного покрова (которые были обозначены как livedo reticularis) и «множественными цереброваскулярными нарушениями ограниченного и доброкачественного характера» [4]. Термин «СС» стал использоваться с конца 1970-х годов [5].

Несмотря на то что с 1965 г. зарегистрирован ряд случаев СС, никаких определенных доказательств этнических различий в распространенности заболевания не выявлено.

В большинстве имеющихся публикаций речь идет об отдельных клинических случаях или небольших когортных наблюдениях [6]. Было подсчитано, что заболеваемость СС составляет 4 случая на 1 млн в год среди населения в целом [7]. Среди пациентов, госпитализированных по поводу инсульта, частота СС варьирует от 0,25 до 0,5% [8]. Уровень смертности составляет 9,5% при средней длительности заболевания 6,2 года [7].

Примерно 80% пациентов с СС — женщины, которым диагноз установлен в среднем в 40 лет, однако выявлены случаи развития СС у девочек в возрасте 10 лет и у женщин старше 60 лет [4, 9]. Частота СС среди мужчин значительно меньше, чем у женщин. Так, из 6 пациентов, описанных I.B. Sneddon [4], только 1 был мужчиной. Из 46 пациентов, наблюдаемых С. Francès и соавт. [10], доля мужчин составила 26,1%, а Е. Bolayir и соавт. [11] не наблюдали ни одного случая развития СС среди мужчин. Более того, некоторые пациенты с предполагаемым СС и манифестацией его во взрослом состоянии имеют едва различимые симптомы и признаки с раннего детского возраста [12, 13]. СС возникает спорадически, однако описано несколько семейных случаев заболевания [14].

Этиопатогенез СС остается неизвестным, но предполагают два основных механизма развития клинических проявлений — ауто-

иммунный/воспалительный и тромбофилический. Наличие антифосфолипидных антител (аФЛ) практически у каждого второго пациента с СС позволяет рассматривать данное заболевание как вариант первичного антифосфолипидного синдрома (АФС), однако у остальной части больных аФЛ не обнаруживаются, что позволяет считать СС самостоятельным заболеванием.

Ряд авторов показали, что клинические проявления при СС имеют аутосомно-доминантный тип наследования с полной или неполной пенетрантностью [15, 16]. Q. Zhou и соавт. [17] идентифицировали новые мутации *CECR1* в хромосоме 2, кодирующей ADA2 — фермент аденозиндеаминазу 2, который важен для метаболизма пуринов. Дефицит или потеря функции фермента приводит к множеству клинических фенотипов, включая васкулопатию, инсульт и гематологические аномалии [18].

В связи с редкостью заболевания и трудностями верификации диагноза приводим собственное клиническое наблюдение СС у пациента мужского пола.

Клиническое наблюдение

У больного получено информированное согласие на представление данных в научных и педагогических целях.

Пациент Г., 46 лет, обратился на кафедру факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в сентябре 2020 г. с жалобами на выпадение полей зрения обоих глаз, снижение памяти, замедление скорости речи.

Из анамнеза жизни известно, что пациент работает огранщиком алмазов. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами отрицает, не курит.

С весны 2016 г. больной отметил изменение окраски кожного покрова нижней части спины «по типу сетки синяков» (рис. 1), которые с течением времени распространились по всей спине, коже верхних и нижних конечностей. Появившиеся кожные изменения не сопровождались болевым синдромом и зудом, усиливались при вертикальном положении тела и уменьшались в горизонтальном положении. В конце 2016 г. пациент отметил изменение окраски кожи фаланг пальцев стоп, особенно большого пальца правой стопы (приобрел малиновую окраску; рис. 2). После незначительной травмы правой стопы в быту отметил появление боли в первом пальце и изменение цвета кожного покрова, в связи с чем консультирован сосудистом хирургом, который диагностировал у пациента синдром Рейно. По результатам ультразвукового ангиосканирования вен и артерий нижних конечностей данных, свидетельствующих о нарушении кровотока, не выявлено. Рекомендованное лечение, включающее пентоксифиллин 400 мг/сут., никотиновую кислоту 2,0 мл/сут. внутримышечно (№ 10), депротеинизированный гемодериват крови телят 400 мг/сут. внутримышечно (№ 10) и курс внутривенного введения алпростадилла, имело положительный эффект. В течение 2017 г. повторно проведены два курса внутривенного введения алпростадилла со стойким положительным эффектом. При амбулаторном обследовании в ноябре 2017 г. выявлено повышение артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст.; в анализах крови — увеличение



Рис. 1. Пациент Г., фото кожного покрова спины: синюшная неравномерная сетчатая окраска кожи (фото из архива пациента, 2016 г.)



Рис. 2. Пациент Г., стойкий цианоз фаланг стоп (фото из архива пациента, 2016 г.)



Рис. 3. Пациент Г., стойкий цианоз фаланг стоп. Некроз концевой фаланги II пальца левой стопы (фото из архива пациента, 2018 г.)

содержания общего холестерина и триглицеридов. Рекомендован постоянный прием лизиноприла 10 мг/сут., для нормализации состава липидов назначена комбинация розувастатина и фенофибрат, на фоне лечения достигнуты оптимальные значения показателей АД и липидного профиля.

С ноября 2018 г. больной отметил ухудшение состояния в виде появления боли и изменения окраски кожи пальцев стоп с последующим формированием дистальных некрозов II пальцев обеих стоп (рис. 3). Консультирован ревматологом, рекомендована плановая госпитализация после разрешения гнойно-воспалительного процесса. На амбулаторном этапе проведены обследования для исключения АФС, системной красной волчанки и системной склеродермии (ССД). Результаты иммунологического обследования представлены в таблице 1. Антинуклеарный фактор (АНФ) составил 1/160 (норма — до 1/160), другие показатели в пределах нормальных значений. Выполнена капилляроскопия ногтевого ложа: изменения соответствуют синдрому Рейно.

Таблица 1. Иммунологический анализ крови пациента Г. (2018 г.)

Показатели	Результат	Норма
СРБ	1,9 мг/л	0,00–5,00 мг/л
аКЛ IgG	0,1 GPL	0,0–10,0 GPL
аКЛ IgM	0,1 MPL	0,0–7,0 MPL
аβ2-ГП IgG	0,1 Ед/мл	0,0–7,0 Ед/мл
аβ2-ГП IgM	0,1 Ед/мл	0,0–8,0 Ед/мл
D-димер	<0,1 мг/л	0,0–8,0 мг/л
АНФ (Нер-2)	1/160	<1/160
Антитела к двуспиральной ДНК	0,7 МЕ/мл	0,0–20,0 МЕ/мл
Антицентромерные антитела	0,1 Ед/мл	0,0–10,0 Ед/мл
Антитела к Scl-70	0,1 Ед/мл	0,0–25,0 Ед/мл
Криоглобулины	отрицательно	отрицательно

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; аКЛ – антитела к кардиолипину; IgG, IgM – иммуноглобулин G, M; аβ2-ГП – антитела к β2-гликопротеину; АНФ – антинуклеарный фактор

Таблица 2. Анализ крови пациента Г. на наличие гематогенной тромбофилии (2019 г.)

Мутация	Результат
4G/5G в гене PAI-1	+/+
C807 в гене Gplа (ген гликопротеина 1)	+/+
T1565C в гене GpIIIa (ген гликопротеина III)	+/+
G1639A в гене VKORC1 (ген эпоксидредуктазы витамина K)	+/+

В феврале 2019 г. пациент перенес первый эпизод «острого нарушения мозгового кровообращения (ОМНК) по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии» с развитием левосторонней гемипареза. На фоне проводимой многокомпонентной сосудистой терапии состояние пациента улучшилось – регрессировали вестибулярные нарушения, однако изменения полей зрения сохранялись. После выписки рекомендован прием эналаприла, аспирина.

В марте 2019 г. выполнены анализы на наследственную тромбофилию (табл. 2): выявлен гомозиготный полиморфизм 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), C807T – в гене гликопротеина I (Gplа), T1565C – в гене гликопротеина III (GpIIIa), G1639A – в гене эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1), повышенные гомоцистеина.

В мае 2019 г. после разрешения гнойно-воспалительного процесса в пальцах стоп больной проходил стационарное обследование в специализированном ревматологическом отделении, где установлен диагноз: ССД, вероятная. Синдром Рейно. Дигитальные некрозы II пальцев обеих стоп. За время госпитализации и обследования выявлено аневризматическое расширение аорты, консультирован кардиохирургом, оперативное лечение не показано.

В апреле 2020 г. у пациента произошел повторный эпизод ОМНК в бассейне правой средней мозговой артерии. Выполнена магнитно-резонансная ангиография, при которой патологии не выявлено. По данным ультразвукового ангиосканирования брахиоцефальных артерий выявлен гемодинамически незначимый атеросклеротический стеноз левой общей сонной артерии (20–25%). После стабилизации состояния пациент переведен в неврологическое отделение, где при обследовании получен положительный результат ПЦР-анализа (полимеразная цепная реакция) на коронавирусную инфекцию; по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония (выраженность изменений по КТ – I степень). Пациент переведен в терапевтическое отделение для долечивания. Выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по приему амлодипина, валсартана, клопидогреля, сотагексала, розувастатина, мексидола.

С 20 июля по 2 августа 2020 г., во время плановой госпитализации в ФГБНУ «Научный центр неврологии», пациент дважды перенес ОМНК в разных бассейнах головного мозга (рис. 4). По заключению офтальмолога выявлены ангиопатия сетчатки, левосторонняя гомонимная нижнеквадрантная гемианопсия; признаков внутричерепной гипертензии, затрудненного венозного оттока

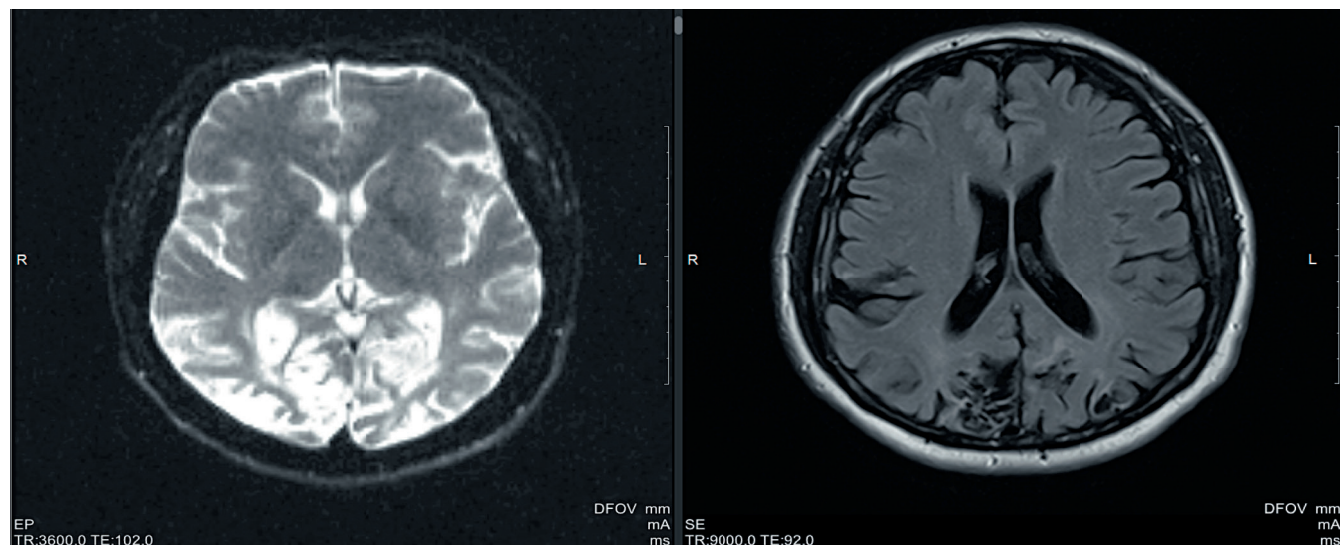


Рис. 4. Пациент Г., МРТ головного мозга (02.08.2020): изменения соответствуют «острейшему» инфаркту в левом полушарии головного мозга (затылочная доля). «Острый» инфаркт в левом полушарии (затылочно-гиппокампальная область). Постинфарктные изменения в обоих полушариях головного мозга, в правом полушарии мозжечка

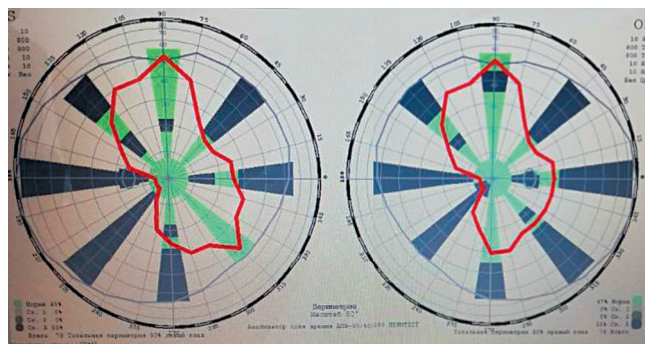


Рис. 5. Пациент Г., результаты исследования полей зрения: левосторонняя гоминимная нижнеквадрантная гемианопсия

нет (рис. 5). В ходе проводимого обследования выявлено повышение уровня гомоцистеина (до 19,1 мкмоль/л); повторный скрининг на АФС дал отрицательный результат, заподозрен вероятный СС. Пациент выписан с диагнозом: Повторное ОНМК по ишемическому типу в бассейне артерий вертебрально-базилярной системы от 30.07.2020, 2.08.2020. Последствия повторных нарушений мозгового кровообращения в бассейне левой и правой средней мозговой артерии, вертебрально-базилярном бассейне от 2019, 2020 года. Рекомендована консультация ревматолога.

По данным физикального осмотра на момент обращения на кафедру факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России состояние пациента удовлетворительное. Кожные покровы сухие, на коже туловища и конечностей — LR (рис. 6). Периферических отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД — 120/80 мм рт. ст., пульс — 60 уд./мин.



Рис. 6. Пациент Г., синюшная неравномерная окраска спины и верхних конечностей кожи в виде сетчатого рисунка (*livedo racemosa*)

По данным капилляроскопии ногтевого ложа от 06.09.2020 плотность капиллярной сети местами повышена (≥ 7 на 1 мм), расширенные капилляры (>50 мкм), микро и макрогеморрагии не выявлены. Форма капилляров и их ориентация нормальные. Склеродермический паттерн, признаки ангиопатии не выявлены. Данные капилляроскопической картины соответствуют норме (рис. 7).

Лабораторная диагностика: показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи — в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня холестерина до 6,54 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — до 5,2 ммоль/л, триглицеридов — до 2,4 ммоль/л. ДНК вирусов простого герпеса 1, 2, ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна — Барр методом ПЦР в крови не обнаружены. Выполнен повторный иммунологический анализ крови для исключения АФС (табл. 3) — результат отрицательный.

Таблица 3. Анализ крови пациента Г. на антифосфолипидные антитела в динамике

Показатели	Результат от 27.10.2020	Результат от 02.08.2020	Норма
aКЛ IgG	0,4 GPL	0,3 GPL	0,0–10,0 GPL
aКЛ IgM	0,1 MPL	0,09 MPL	0,0–7,0 MPL
a β 2ГП IgG	0,02 Ед/мл	0,1 Ед/мл	0,0–7,0 Ед/мл
a β 2ГП IgM	0,06 Ед/мл	0,1 Ед/мл	0,0–8,0 Ед/мл

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторных и инструментальных исследований был поставлен следующий **клинический диагноз**: СС, серонегативный, с ангиопатией (дигитальные некрозы пальцев стоп), с поражением кожи (LR), центральной нервной системы (рецидивирующее ОНМК по ишемическому типу), глаз (левосторонняя гоминимная нижнеквадрантная гемианопсия). Генетически обусловленная тромбофилия: гомозиготный полиморфизм в гене PAI-1, C807T — в гене GrIa, T1565C — в гене GrIIIa. Гипергомоцистеинемия средней степени тяжести. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I-й ст., хроническая болезнь почек С3а (скорость клубочковой фильтрации — 53 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI). Дислипидемия.



Рис. 7. Пациент Г., капилляроскопия ногтевого ложа (2020 г., описание в тексте)

Назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., варфарин 1,5 таб. (международное нормализованное отношение (МНО) — 2,0–3,0), гидроксихлорохин 200 мг/сут., ангиовит 1 таб./сут., амлодипин 5 мг/сут., валсартан 80 мг/сут., розувастатин 10 мг/сут., фенофибрат 145 мг/сут., омега-3 20 мг 1 раз в сутки.

Пациент продолжает наблюдаться на кафедре факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. На фоне проводимой терапии достигнуты оптимальные значения МНО; рецидивов ОМНК, транзиторной ишемической атаки (ТИА) в течение года не было, однако нарушения зрения и жалобы на снижение памяти сохраняются.

Обсуждение

Интерес данного клинического случая обусловлен редкостью данной патологии в целом и у лиц мужского пола в частности. В литературных источниках подавляющее большинство клинических случаев описано у лиц женского пола, соотношение мужчин/женщин составило 5/1, заболевание манифестировало в возрасте 20–40 лет [6, 10, 11, 19].

СС характеризуется сочетанием типичного поражения кожи и повторных цереброваскулярных событий. Характерным кожным проявлением является пятнистое, сетчатое, фиолетовое изменение цвета кожи, известное как LR [20]. Развитие LR обусловлено стойкими изменениями, характеризующимися перманентной локальной артериолярной обструкцией. Она приводит к формированию на коже ветвистого сетчатого узора и разорванных кругов. Эти проявления LR не зависят от температуры окружающей среды. Поскольку дермальная артериола снабжает круговой сегмент дермы, узор возникает с максимальной интенсивностью по периферии этого круга с реактивной веноулярной дилатацией, приводящей к образованию кольца фиалкового цвета. Кожные изменения обычно предшествуют развитию других проявлений СС, в том числе неврологических, примерно на 10 лет [7]. Однако за медицинской помощью по поводу LR обращаются менее половины пациентов, поэтому данное состояние, как правило, не диагностируется в течение 10–20 лет. Во многих случаях на LR обращают внимание только после возникновения инсульта. LR обычно локализуется на коже конечностей (100%), туловища (84–89%), ягодиц (68–74%), лица (15–16%), только верхних или только нижних конечностях (53–59%) [10]. Указанные изменения безболезненны и, как правило, не сопровождаются изъязвлением или отеком; при этом тяжесть LR не связана с тяжестью неврологических проявлений. У нашего пациента кожные проявления затрагивали все участки тела, за исключением лица, и появились за 3 года до первого церебрального события.

При СС описаны и некоторые другие дерматологические нарушения, такие как акроцианоз, феномен Рейно, в том числе с дигитальными некрозами (в частности, как у нашего пациента), ангиоматоз, ограниченная кожная язва, кольцевидный атрофический лишай и периферическая гангрена [21–23].

Неврологические проявления при СС обычно протекают в три фазы [24]. В первую фазу преобладают продормальные симптомы, такие как головная боль и головокружение. Эта симптоматика может даже предшествовать появлению LR. Во время второй фазы пациенты страдают от повторяющихся эпизодов ТИА и завершённых

инсультов с появлением очагового неврологического дефицита. Вследствие преимущественного вовлечения поверхностных и/или глубоких ветвей средней мозговой артерии сенсомоторные симптомы являются наиболее частым признаком ТИА или инсульта [6].

Зрительные нарушения и/или афазия — второе частое проявление нарушения кровоснабжения головного мозга. Если ОМНК случаются в бассейне задней мозговой артерии или задней нижней мозжечковой артерии, они могут протекать бессимптомно. После первого случая инсульта второе клиническое ухудшение из-за повторных эпизодов бывает редко. Так, A. Tourbah и соавт. [25] сообщили о 26 французских пациентах с СС. ТИА или инсульты произошли у них в возрастном диапазоне 22–58 лет. LR предшествовало неврологическим симптомам во всех случаях в среднем за 15 лет. Гемипарез был наиболее частым очаговым неврологическим симптомом, за которым следовали афазия и зрительные дефекты. Сенсорные симптомы и признаки поражения мозжечка были относительно нечастыми. Однако в нашем клиническом наблюдении повторные эпизоды инсульта случились в течение первых 2 лет с момента появления LR и сопровождались развитием стойкого зрительного дефекта и снижением когнитивных функций.

В третью фазу неврологических проявлений при СС возникают заметные когнитивные нарушения, и отмечается раннее начало деменции [26]. Однако сообщается и о случаях развития деменции в результате субклинических рецидивирующих инсультов без предшествующих эпизодов очаговых неврологических расстройств [27, 28]. У пациентов с СС могут иметь место психотические симптомы и суицидальные попытки [12, 29]. Крайне редко неврологические проявления могут предшествовать развитию LR.

Геморрагический инсульт — редкая ситуация для СС; как правило, развивается вторично в результате разрыва коллатералей или на фоне антикоагулянтного лечения. В самой большой серии наблюдений выявлено 7 геморрагических инсультов у 53 пациентов, а также подчеркивается, что 20% инфарктов были локализованы в мозжечке [6].

Развитие ОМНК или ТИА может быть обусловлено различными причинами, в том числе и у молодых пациентов, и требует проведения дифференциального диагноза (табл. 4). У нашего пациента до появления неврологических симптомов была диагностирована гипертоническая болезнь, которая, однако, не имела кризового течения и вряд ли могла послужить причиной развития инсульта. В литературных источниках наличие лабильной систолической гипертензии описывается у подавляющего большинства пациентов с СС [7].

Офтальмологические нарушения при СС представлены в литературе описаниями макроаневризмы диска зрительного нерва, отеком желтого пятна с твердым экссудатом, задержкой перфузии и обструкцией ветвей артерии и вены сетчатки, а также артериовенозными шунтами сетчатки, пролиферацией сосудов сетчатки, петехиальными кровоизлияниями и изменениями сетчатки вследствие гипертонической болезни [30, 31].

Весьма интересным является вопрос классификации СС. Согласно литературным данным, в зависимости от результатов иммунологического анализа на аФЛ пациентов с СС классифицируют на серопозитивных и серонегативных [32]. Проводилось сравнение клинических особенностей больных СС, позитивных и негативных по аФЛ. Эти две группы схожи между собой

Таблица 4. Дифференциальный диагноз ишемического инсульта у молодых пациентов

Причины	Примеры
Кардиальные	Врожденный порок сердца с предшествующей операцией или без нее; эндокардит; кардиомиопатия; протезирование сердечного клапана; аритмии и парадоксальная эмболия.
Гематологические	Серповидно-клеточная анемия; повышенная вязкость крови; наследственная и стабильная приобретенная гиперкоагуляция.
Васкулопатии	Очаговая церебральная артериопатия; синдром «моуатоуа»; расслоение артерий; васкулит (первичная или вторичная форма, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани); синдромом Снеддона; мигрень и обратимое церебральное заболевание; вазоконстрикционный синдром.
Метаболические / генетические заболевания	CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией); болезнь Фабри; гемоцистеинурия и MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультотиповые эпизоды).
Другие причины	Злоупотребление психотропными препаратами, пострадиационная терапия и травмы

Таблица 5. Лабораторные исследования у пациента с подозрением на СС

Виды исследований	Расшифровка
Стандартные тесты	Клинический анализ крови; электролиты крови; мочевины; креатинин; глюкоза; общий кальций
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Гликированный гемоглобин (HbA1c); общий холестерин; триглицериды; протеинурия
Маркеры воспаления	Скорость оседания эритроцитов; С-реактивный белок
Фактор риска аутоиммунных заболеваний	Антиядерные антитела; антитела к нативной ДНК и антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Риск отложения иммунных комплексов	Компоненты комплемента C3, C4; активность CH50
Обследование на тромбофилию	Антифосфолипидные антитела; протеин C, протеин S, фактор V Лейден; протромбин G20210A; мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); уровень гомоцистеина

по большинству параметров, включая возраст начала заболевания, гендерное распределение с преобладанием женщин, распространенность LR, а также наличие сердечной патологии [10]. Однако у позитивных по аФЛ пациентов повышен риск тромбоцитопении, судорог и хореи. Пациенты с отрицательным результатом тестов на аФЛ могут иметь большие по размеру (>1 см) элементы LR. Ранее считалось, что у пациентов с повышенным уровнем аФЛ реже происходят инсульты, менее выражена церебральная атрофия, реже имеется поражение митрального клапана. Однако в исследованиях L. Bottin и соавт. [6] и N.L.P. Starmans и соавт. [33] показано, что аФЛ-негативные пациенты с СС чаще, чем аФЛ-позитивные, имеют множественные инсульты до установления диагноза. Возможно, это связано с тем, что у аФЛ-позитивных пациентов диагноз СС удается установить легче и, следовательно, раньше, чем у аФЛ-негативных. В этих группах отмечалась аналогичная частота вовлечения клапанов сердца, а также повторяющихся самопроизвольных аборт. В случае серонегативного варианта СС могут быть выявлены другие тромбофилические нарушения, например, мутация в гене V фактора (Лейденская мутация), дефицит протеина S, Z и др. [34–37]. У нашего больного исключены клинически значимые мутации в генах свертывания крови, но выявлен комбинированный полиморфизм, который при определенных ситуациях может быть фактором риска тромбоза.

Диагностика СС основана, главным образом, на выявлении сочетания характерного поражения кожи и рецидивирующих цереброваскулярных событий/инсультов. Какого-то специфического лабораторного маркера СС не существует, однако предполагается весьма широкий спектр обследования (табл. 5), включая иммунологический анализ крови для исключения системного заболевания соединительной ткани, системного васкулита и первичного АФС. Среди инструментальных методов обследования наиболее надежным для диагностики повреждения голов-

ного мозга является магнитно-резонансная томография, однако при внутричерепных кровоизлияниях компьютерная томография более информативна. Применение электроэнцефалографии и электронейромиографии оправдано по особым показаниям.

Важным методом дифференциальной диагностики кожных изменений является биопсия кожи, хотя специфические изменения при СС отсутствуют.

На сегодняшний день не разработано клинических рекомендаций по ведению пациентов с СС, и основные подходы к терапии СС базируются на отдельных сообщениях. Некоторые факторы, такие как беременность, курение, сахарный диабет, применение оральных контрацептивов, атеросклероз и гиперлипидемия, рассматриваются как потенциальные факторы риска, но неопровержимых доказательств их участия в прогрессировании заболевания нет. Тем не менее контроль потенциально модифицируемых факторов риска желателен.

Антитромботические средства используются для вторичной профилактики инсульта. Недавние исследования показывают, что в настоящее время вероятность рецидива ОНМК меньше по сравнению с историческими данными из-за увеличения использования антиагрегантов/антиагрегантов/антиагрегантов для вторичной профилактики инсульта [6].

И антиагреганты (аспирин и клопидогрел), и антикоагулянты (варфарин) обладают сходной эффективностью в предотвращении рецидивов церебральных событий у негативных по аФЛ пациентов [6]. Вместе с тем антиагреганты имеют лучший профиль безопасности с меньшим риском кровотечения по сравнению с варфарином. В приведенном клиническом примере у пациента на фоне приема клопидогреля и фраксипарина произошел рецидив ОНМК в левом полушарии головного мозга, а ранее ОНМК развилось на фоне приема аписсаба на 2,5 мг 2 раза в сутки. В связи с этим принято решение

назначить двойную дезагрегантную терапию в сочетании с варфарином. Безусловно, такая терапия сопряжена с повышением риска кровотечений, поэтому необходима всесторонняя оценка конкретной клинической ситуации, определение соотношения пользы лечения и риска связанных с ним осложнений для каждого больного.

Несмотря на то что некоторые авторы предполагают наличие воспалительной фазы на ранней стадии болезни, противовоспалительные или иммунодепрессивные препараты, такие как глюкокортикоиды и азатиоприн, как правило, неэффективны. Для того чтобы говорить о рутинном использовании иммунодепрессантов у пациентов с СС, необходимо проведение дополнительных исследований. В нашем клиническом наблюдении с учетом наличия у пациента рецидивирующих инсультов и кожных изменений было принято решение о назначении гидроксихлорохина в дозе 200 мг/сут. На фоне применения данного препарата и двойной антиагрегантной терапии в сочетании с приемом варфарина (МНО — 2–3) в течение года рецидивов заболевания не отмечено.

Для лечения патологии кожи применяются препараты, способствующие уменьшению вязкости крови и улучшению кровотока: антикоагулянты и антиагреганты, нифедипин и простагландин E1 (алпростадил) [38].

Заключение

СС — редкое заболевание неизвестной этиологии с особыми дерматологическими проявлениями и повторяющимися инсультами. Несмотря на то что моторный

дефицит обычно уменьшается с течением времени, деменция и когнитивные нарушения приводят к стойкой инвалидности. Широкий спектр нейропсихических проявлений с преимущественным нарушением концентрации внимания, зрительного восприятия и зрительно-пространственных навыков при СС характеризует плохой прогноз. Выраженность когнитивного ухудшения варьирует у разных пациентов, но, очевидно, зависит от количества повторных инсультов и скорости церебральной атрофии.

Поскольку некоторые клинические проявления СС могут предшествовать инсульту за несколько лет, осведомленность об этих особенностях и проведение первичной профилактики (активное лечение артериальной гипертензии и отказ от гормональных контрацептивов у женщин) могут быть весьма полезными. Необходимы дальнейшие исследования для изучения генетической предрасположенности, включая дефицит ADA2, и роли новых биологических агентов для лечения СС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ehrmann S. Ein neues Gefäßsymptom bei Lues. *Wien Med Wochenschr.* 1907;(16):777-782.
- Kimming J. Arteriopathie: Livedo racemosa. *Dermatol Wochenschr.* 1959;139:211.
- Champion RH, Rook A. Cutaneous arteriolitis. *Proc R Soc Med.* 1960;53:568.
- Sneddon IB. Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol.* 1965;77:180-185. doi: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14628.x
- Rumpl E, Rumpl H. Recurrent transient global amnesia in a case with cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon syndrome). *J Neurol.* 1979;221(2):127-131. doi: 10.1007/BF00313110
- Bottin L, Frances C, de Zuttere D, Boëlle PY, Muresan IP, Alamowitch S. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol.* 2015;77(5):817-829. doi: 10.1002/ana.24382
- Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, Dosch E, Hilty E, Ofner D, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):437-447. doi: 10.1001/archderm.129.4.437
- Berciano J. Sneddon syndrome: Another Mendelian etiology of stroke. *Ann Neurol.* 1988;24(4):586-587. doi: 10.1002/ana.410240422
- Villaizán C, Ferrada MJ, Legarda I, Iriarte J, Narbona J, Martínez-Lage JM. Vasculopatía asociada a anticuerpos antifosfolípido. Síndrome de Sneddon en la niñez. *Neurología.* 1995;10(1):41-45.
- Francès C, Papo T, Wechsler B, Laporte JL, Bioussé V, Piette JC. Sneddon syndrome with or without antiphospholipid antibodies. A comparative study in 46 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(4):209-219. doi: 10.1097/00005792-199907000-00001
- Bolayir E, Yilmaz A, Kugu N, Erdogan H, Akyol M, Akyuz A. Sneddon's syndrome: Clinical and laboratory analysis of 10 cases. *Acta Med Okayama.* 2004;58(2):59-65. doi: 10.18926/AMO/32100
- Kume M, Imai H., Motegi M, Miura AB, Namura I. Sneddon's syndrome (livedo racemosa and cerebral infarction) presenting psychiatric disturbance and shortening of fingers and toes. *Intern Med.* 1996;35(8):668-673. doi: 10.2169/internalmedicine.35.668
- Charles PD, Fenichel GM. Sneddon and antiphospholipid antibody syndromes causing bilateral thalamic infarction. *Pediatr Neurol.* 1994;10(3):262-263. doi: 10.1016/0887-8994(94)90037-x
- Szmyrka-Kaczmarek M, Daikeler T, Benz D, Koetter I. Familial inflammatory Sneddon's syndrome — Case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):79-82. doi: 10.1007/s10067-004-0981-9
- Hademenos GJ, Alberts MJ, Awad I, Mayberg M, Shepard T, Jagoda A, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. *Neurology.* 2001;56(8):997-1008. doi: 10.1212/wnl.56.8.997
- Rebollo M, Val JF, Garijo F, Quintana F, Berciano J. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases. *Brain.* 1983;106(4):965-979. doi: 10.1093/brain/106.4.965
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Zavialov AV, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-920. doi: 10.1056/NEJMoa1307361
- Meyts I, Aksenitjevich I. Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2): Updates on the phenotype, genetics, pathogenesis, and treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8
- Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: A comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:215. doi: 10.1186/s13023-014-0215-4
- Daoud MS, Wilmoth GJ, Su WP, Pittelkow MR. Sneddon syndrome. *Semin Dermatol.* 1995;14(2):166-172. doi: 10.1016/s1085-5629(05)80014-8

21. Schlez A, Lischka G, Schaumburg-Lever G, Ganter T, Jünger M. Raynaud symptoms as principal signs in a case of Sneddon's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(4):365-366.
22. Heckmann JG, Lufti M. Images in clinical medicine. Angiomatosis associated with Sneddon's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(12):11. doi: 10.1056/ENEJMicm020035
23. Lipsker D, Piette JC, JL, Maunoury L, Francès C. Annular atrophic lichen planus and Sneddon's syndrome. *Dermatology*. 1997;195(4):402-403. doi: 10.1159/000245999
24. Калашникова ЛА. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина; 2003. [Kalashnikova LA. Neurology of antiphospholipid syndrome. Moscow: Meditsina; 2003 (In Russ.)].
25. Tourbah A, Piette JC, Iba-Zizen MT, Lyon-Caen O, Godeau P, Francès C. The natural course of cerebral lesions in Sneddon syndrome. *Arch Neurol*. 1997;54(1):53-60. doi: 10.1001/archneur.1997.00550130037013
26. Adair JC, Digre KB, Swanda RM, Hartshorne MF, Lee RR, Constantino TM, et al. Sneddon's syndrome: A cause of cognitive decline in young adults. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001;14(3):197-204.
27. Devuyst G, Sindic C, Laterre EC, Brucher JM. Neuropathological findings of a Sneddon's syndrome presenting with dementia not preceded by clinical cerebrovascular events. *Stroke*. 1996;27(5):1008-1010.
28. Wright RA, Kokmen E. Gradually progressive dementia without discrete cerebrovascular events in a patient with Sneddon's syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(1):57-61. doi: 10.4065/74.1.57
29. Hsu FF, Chung KH. Psychosis with suicide attempt in Sneddon syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):147-148. doi: 10.1111/pcn.12489
30. Pauranik A, Parwani S, Jain S. Simultaneous bilateral central retinal arterial occlusion in a patient with Sneddon syndrome: Case history. *Angiology*. 1987;2(Pt 1):158-163. doi: 10.1177/000331978703800211
31. Aggermann T, Haas P, Binder S. Central retinal vein occlusion as a possible presenting manifestation of Sneddon syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2007;27(3):240-241. doi: 10.1097/WNO.0b013e31814b259f
32. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
33. Starmans NLP, van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: A comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol*. 2021;268(7):2450-2457. doi: 10.1007/s00415-021-10407-x
34. Besnier R, Frances C, Ankri A, Aiach M, Piette JC. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome. *Lupus*. 2003;12(5):406-408. doi: 10.1191/0961203303lu386sr
35. Donnet A, Khalil R, Terrier G, Koeppl MC, Njee BT, Aillaud MF. Cerebral infarction, livedo reticularis, and familial deficiency in antithrombin-III. *Stroke*. 1992;23(4):611-612.
36. Kalashnikova LA, Korczyn AD, Shavit S, Rebroya O, Reshetnyak T, Chapman J. Antibodies to prothrombin in patients with Sneddon's syndrome. *Neurology*. 1999;53(1):223-225. doi: 10.1212/wnl.53.1.223
37. Sayin R, Bilgili SG, Karadag AS, Tombul T. Sneddon syndrome associated with protein S deficiency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):407. doi: 10.4103/0378-6323.95483
38. Forchhammer S, Metzler G, Ghoreschi K. Long-term follow-up of early-onset Sneddon syndrome: A case report. *JAAD Case Rep*. 2018;4(9):880-882. doi: 10.1016/j.jdc.2018.08.008

Андряшкина Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Кондрашов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Шостак Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Демидова Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Юдин Д.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>

Кулаков Д.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2182-1134>

Аветисян Г.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4795-4229>