

Т.В. Бекетова, С.К. Соловьев, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## ЛИВЕДОИДНАЯ ВАСКУЛОПАТИЯ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА

**Контакты:** Татьяна Валентиновна Бекетова [TVBEK@rambler.ru](mailto:TVBEK@rambler.ru)

**Contact:** Tatyana Valentinovna Beketova [TVBEK@rambler.ru](mailto:TVBEK@rambler.ru)

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) — хроническое идиопатическое заболевание неизвестной этиологии с поражением кожи в виде ливедо и рецидивирующих язв нижних конечностей, в основе которого лежит гиалинизирующий процесс в сосудах кожи с развитием сосудистых микротромбозов. При ЛВ отсутствует связь с системными аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка — СКВ; антифосфолипидный синдром, системная склеродермия), васкулитами (криоглобулинемия, узелковый полиартериит, болезнь Бюргера, эозинофильный васкулит, аортоартериит), гематологическими заболеваниями, хронической венозной недостаточностью, варикозной болезнью [1]. Болеют преимущественно лица молодого и среднего возраста, чаще женщины.

ЛВ относится к редким малоизученным заболеваниям и, как правило, плохо поддается лечению, в том числе антикоагулянтами, глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками.

Впервые ассоциация ливедо с язвами летнего времени была описана в 1955 г. M. Feldaker и соавт. [2]. В 1967 г. J.W. Bard и R.K. Winkelmann [3] использовали термин «сегментарный гиалинизирующий васкулит с сетчатым ливедо».

Наиболее многочисленная группа больных ЛВ была представлена B.R. Hairston и соавт. [4] и состояла из 42 пациентов, среди которых преобладали женщины (71%), средний возраст 45 (10—85) лет. У 81% заболевание характеризовалось двусторонним поражением нижних конечностей с образованием язв (69%) и белесых звездчатых рубцов (71%). У 98% при биопсии кожи были выявлены признаки тромбоокклюзионного процесса с отложением фибрина на стенках сосудов при отсутствии существенной периваскулярной инфильтрации или лейкоцитоклазии. При иммунологическом исследовании волчаночный антикоагулянт (ВАК) был обнаружен у 18%, антитела к кардиолипину — у 29%. При изучении генетических маркеров нарушений свертываемости крови гетерозиготная мутация V фактора Лейдена присутствовала у 22%, мутация протромбина G20210A — у 8%, увеличение уровня гомоцистеина отмечено у 14%, снижение активности протеина С — у 13% пациентов.

**Патогенез** ЛВ изучен недостаточно. В основе патологического процесса лежат гиалинизация сосудов кожи и микротромбозы, но не лейкоцитокластический васкулит [3].

Широко обсуждаются роль нарушений процесса фибринолиза, влияние различных наследственных нарушений коагуляции, в частности мутации фактора V Лейдена, мутации гена

протромбина G20210A, полиморфизма гена PAI-1, дефицита протеина С, гипергомоцистеинемии [4—14].

Было высказано предположение [15] о ключевом значении стаза лимфоцитов, который обусловлен низким потоком в капиллярах, расширенных вследствие венозной гипертензии. Адгезия лейкоцитов приводит к их активации, секреции протеолитических ферментов, свободных радикалов и цитокинов, способствующих повреждению тканей, отложению фибрина. Этот процесс, в своей основе не являясь иммуновоспалительным, вероятно, тесно связан с нарушением функциональной активности лейкоцитов и с эндотелиальной дисфункцией (включая участие молекул адгезии, которые преимущественно экспрессируются на эндотелии венул и вен).

**Клиническое течение** ЛВ характеризуется появлением высыпаний в виде пурпуры или папул преимущественно в области лодыжки и тыла стопы с последующим образованием рецидивирующих, умеренно болезненных язв с неровной поверхностью, в исходе которых формируются атрофические белесые звездчатые рубцы, участки гиперпигментации [4, 16]. Как правило, эти изменения развиваются на фоне распространенного ливедо. Описана ассоциация ЛВ с множественным мононевритом [17], лихорадкой [16].

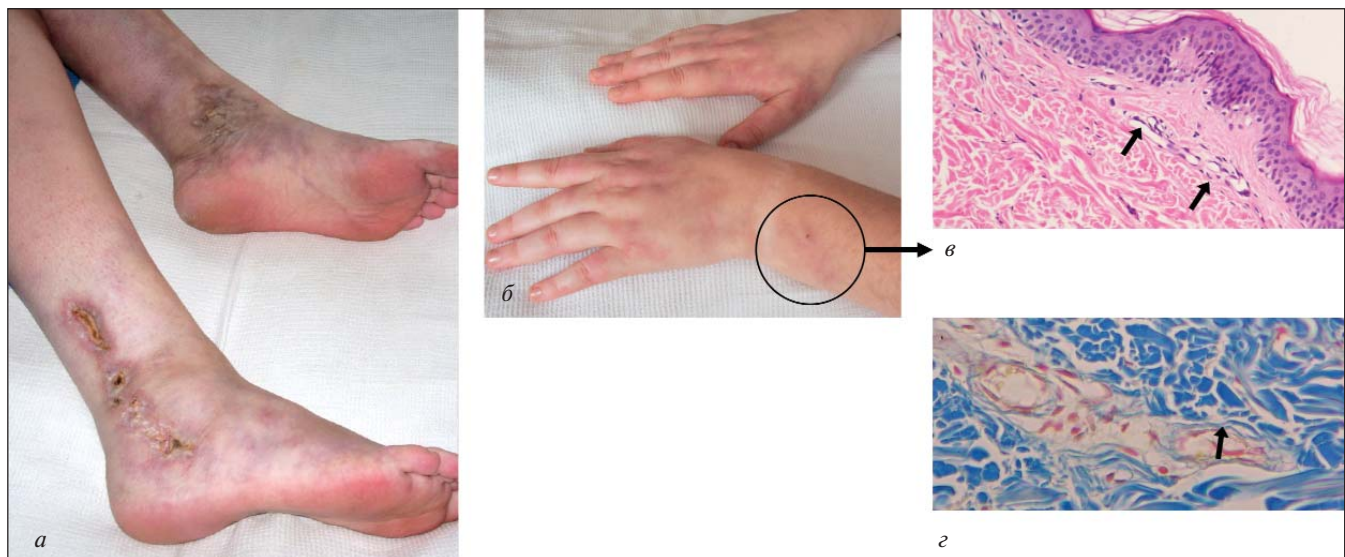
Рутинные лабораторные и иммунологические исследования, определение показателей гемостаза при ЛВ, как правило, не выявляют отклонений. Могут быть повышены уровни тромбоцитов периферической крови, P-селектина, тромбомодулина.

Результаты биопсии кожи неспецифичны и различаются в зависимости от стадии изменений (табл. 1) [18]. На ранней стадии в поверхностной дерме присутствуют фиб-

Таблица 1

*Результаты гистологического исследования кожи при ЛВ в зависимости от стадии патологического процесса [18]*

Стадия	Морфологические изменения
Ранняя	Скудная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация Отложения фибрина на стенках сосудов, фибриновые тромбы в просвете венул в поверхностной дерме Редко — поражение глубокой дермы
Развернутая	Умеренно выраженная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в поверхностной и глубокой дерме Скудная нейтрофильная инфильтрация в дерме Фибрин в стенке венул, окклюзирующие тромбы в просвете венул в поверхностной дерме Большое количество экстравазальных эритроцитов в поверхностной дерме Отек сосочкового слоя
Поздняя	Скудная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация в основном в поверхностной дерме Склероз, множественные телеангиэктазии в поверхностной дерме Истончение эпидермиса и сглаженность сосочков



**Рис. 1.** Клинико-морфологические проявления ЛВ (собственное наблюдение).

*а* — множественные язвы на ногах; *б* — распространенное ливедо; *в* и *г* — морфологические изменения. Окраска гематоксилином и эозином (*в*) и по Пикро—Маллори (*г*). Ув. 250



**Рис. 2.** Заживление язв после лечения РТМ (собственное наблюдение).

*а* — до лечения РТМ; *б* — через 1 мес; *в* — через 3 мес после лечения РТМ

риноидные отложения на стенке и в просвете капилляров. На стадии образования рубцов наблюдаются истончение эпидермиса и замещение сосудов фибриноидным материалом при отсутствии клеточной инфильтрации.

При иммунофлюоресцентном исследовании находят отложения иммуноглобулина и компонентов комплемента в поверхностной и глубокой дерме, при этом гранулярное иммунофлюоресцентное свечение, присущее иммунным комплексам, отсутствует.

При электронной микроскопии выявляют как расширение капилляров (до 100 мкм) с истончением эндотелия, так и облитерацию капилляров. Сосуды окружает плотная фиброзная соединительная ткань. Отложения фибрина приводят к окклюзии поверхностных сосудов. В позднюю стадию эндотелиальные клетки вытесняются массивными отложениями фибрина.

**Диагностика** ЛВ сложна, поскольку патогномичные признаки отсутствуют и в каждом случае требуется подробное обследование для исключения широкого круга заболеваний, протекающих с изъязвлениями кожи и ливедо: СКВ, антифосфолипидный синдром, системная склеродермия, криоглобулинемический васкулит, узелковый полиартериит, болезнь Бехчета, болезнь Бюргера, эозино-

фильный васкулит, гематологические заболевания, хроническая венозная недостаточность.






**Лечение** ЛВ не разработано, используемые методы, в том числе ГК и цитостатики, как правило, не позволяют добиться полной длительной ремиссии. Применяют антиагреганты (аспирин, дипиридамо́л), низкомолекулярный гепарин, варфарин, пентоксифиллин [5,19—22]; описан положительный эффект при назначении активатора тканевого плазминогена [6, 7], гипербарической оксигенации [23, 24], с частым рецидивированием после окончания терапии [25]. Имеются единичные сообщения об улучшении состояния после внутривенного введения метилпреднизолона [16], внутривенного иммуноглобулина человека [26, 27].

Приводим в качестве примера эффективности РТМ для лечения тяжелой ЛВ клиническое наблюдение.

**Пациентка** 20 лет. Больна с 17 лет, когда в октябре 2007 г. без видимой причины образовались язвочки на нижней трети обеих голеней, медленно заживавшие на протяжении 6 мес. В конце 2008 г. отметила появление сетчатого ливедо на коже рук. Летом 2009 г. после стресса появились боли в ногах, отечность стоп, ливедо на коже ног, образовались две язвы на внутренней поверхности лодыжки, которые медленно зарубцевались к октябрю 2009 г. С января 2010 г. — усилен-

Таблица 2

Опыт применения РТМ у больных ЛВ

Авторы	Возраст, годы, пол	Длительность анамнеза, клинические проявления	Результаты биопсии кожи	Предшествующая терапия	Доза РТМ, сопутствующее лечение	Результаты лечения РТМ (месяцы наблюдения)
Zeni P., 2008 [28]	38, ж.	5 лет. Ливедо, пурпура, двусторонние язвы, рубцы	Гиалинизация сосудистой стенки, микротромбоз, инфильтраты	Э, ГК, АЗА, МТ, дапсон	1 г дважды	Заживление язв (3 мес)
Song E., 2010 [29]	21, м.	6 лет. Ливедо, односторонние язвы, рубцы	Фибриновые микротромбы, периваскулярно — инфильтраты	Аспирин, ДП, ПФ, ГК, АЗА, МТ, КХ, ЦС, ММФ, ПГ-Е1	500 мг дважды, ЦФ	Заживление язв (6 мес) 
Bennett D., 2010 [30]	49, м.	3 года. Язвы, рубцы 	Соответствует ЛВ	Аспирин, ПФ, ГК, АЗА, КХ, дапсон, станазол	1 г дважды	Заживление язв (7 мес) 
Собств. наблюдение, 2011	20, ж.	3 года. Ливедо, папулы, двусторонние язвы, рубцы 	Отек дермы, расширение мелких сосудов, отложение фибрина на эндотелиальной поверхности единичных мелких сосудов	Аспирин, ПФ, ГК	500 мг дважды, ЦФ	Заживление язв, уменьшение ливедо (3 мес) 

**Примечание.** ГК — глюкокортикоиды, ЦФ — циклофосфан, АЗА — азатиоприн, ММФ — микофенолата мофетил, МТ — метотрексат, ЦС — циклоспорин, ДП — дипиридамол, ПФ — пентоксифиллин, КХ — колхицин, ПГ — простагландин, Э — эноксипарин.

ние ливедо на коже конечностей, чувство онемения в пальцах рук, кожи нижней трети голени и стоп. В марте 2010 г. после стресса рецидивировали болезненные язвы на коже обеих ног. СОЭ 20 мм/ч, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор (АНФ), ВАК не обнаружены. Проводилось лечение антибиотиками, дезагрегантами, преднизолоном в дозе 25 мг/сут в течение 6 мес, без эффекта.

В ноябре 2010 г. была госпитализирована в НИИР РАМН. При осмотре — распространенное ливедо на конечностях, пастозность стоп и нижней части голени, свежие единичные папулезные высыпания, трансформирующиеся в язвы на коже нижней трети голени и стопах, многочисленные болезненные язвы с неровным дном, рубцы (рис. 1, а, б). Отмечалось нарушение сна из-за выраженного болевого синдрома.

При обследовании отсутствовали признаки поражения внутренних органов, лабораторной воспалительной активности. Нб 125 г/л, л. 12,3 · 10<sup>9</sup>/л, тр. 320 · 10<sup>9</sup>/л, СОЭ 3 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 3,9 мг/л. Не были выявлены отклонения при иммунологическом исследовании, включая IgG, IgA, IgM, С3с- и С4-компоненты комплемента, антитела к кардиолипину (аКЛ) IgM, аКЛ IgG, антитела к β2-гликопротеину (αβ2-ГП) IgG, αβ2-ГП IgM, ВАК, ревматоидный фактор, антистрептолизин-О, антитела к ДНК, АНФ, антитела к SSA/Ro, антитела к SSB/La, антицентромерные антитела, криоглобулины, антинейтрофильные цитоплазматические

антитела. Изменения в системе гемостаза характеризовались снижением активированного частичного тромбопластинового времени до 29,6 с, тромбинового времени до 13 с и увеличением растворимых комплексов фибрин-мономеров до 5 · 10<sup>-2</sup> г/л. Ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей: артериальный кровоток не изменен, проходимость глубоких и подкожных вен с обеих сторон сохранена.

В биоптатах кожи запястья (рис. 1, в, г) отмечен отек дермы, в поверхностной дерме имелось множество расширенных сосудов различных отделов микроциркуляторного русла. Воспалительные инфильтраты отсутствовали. При окраске на фибрин по Пикро—Маллори выявлены небольшие отложения фибрина на эндотелиальной поверхности единичных мелких сосудов. При иммуногистохимическом исследовании отмечены незначительные отложения IgG в базальной мембране эпидермиса, IgM не обнаружены.

Состояние было классифицировано как ЛВ прогрессирующего течения, рефрактерная к терапии ГК и дезагрегантами. Назначено лечение ритуксимабом (РТМ) 500 мг, 2 раза с интервалом в 7 дней, в сочетании с повторным внутривенным введением циклофосфана суммарно 6 г и постепенным снижением дозы преднизолона до 7,5 мг/с.

Через месяц после курса биологической терапии РТМ наблюдалось значительное улучшение с исчезновением онемения и болей в ногах, заживлением язв, уменьшением выраженности ли-

ведо. Зафиксирована полная деплеция CD3-CD19+ В-клеток (0%). Через 3 мес после введения РТМ язвы зарубцевались (рис. 2).

**Опыт применения РТМ при ЛВ** в настоящее время ограничивается единичными сообщениями (табл. 2). Первое описание использования РТМ при ЛВ принадлежит Р. Zeni. и соавт. (2008), которые наблюдали большую 38 лет с 5-летним анамнезом ЛВ, рефрактерной к лечению ГК, дапсоном, азатиоприном, метотрексатом, антикоагулянтами [28]. Через 3 мес после введения РТМ (суммарно 2 г) отмечено полное заживление язв и значительное улучшение качества жизни пациентки.

В 2010 г. опубликовано еще два сообщения о применении РТМ при ЛВ [29, 30] у двух пациентов с длительным анамнезом язв нижних конечностей, которых безуспешно лечили ГК, многочисленными цитостатиками, колхицином, простагландином E1, станазолом. РТМ назначали в суммарной дозе 1 или 2 г в сочетании с циклофосфаном или в качестве монотерапии. Уже через месяц после введения РТМ отмечалось улучшение в состоянии пациентов, а через несколько месяцев — заживление язв, сопровождавшееся полной деплецией В-клеток в циркуляции. В нашем наблюдении динамика клинических проявлений в результате лечения РТМ в сочетании с циклофосфаном была аналогична.

Механизмы эффективности РТМ при ЛВ неясны, поскольку ничего не известно о непосредственном уча-

стии В-клеток в развитии этого патологического состояния. Особый интерес вызывает гипотеза о ключевом значении стаза лимфоцитов в пределах сосудистого эндотелия с последующими функциональными нарушениями, в итоге приводящими к повреждению тканей и формированию язв [15].

Первичная или вторичная венозная гипертензия и гипоксемия могут стимулировать и активировать эндотелиальные клетки посткапиллярных венул, способствовать экспрессии молекул адгезии и накоплению лейкоцитов в пределах эндотелия. Сопутствующее проникновение в периваскулярное пространство эритроцитов или нарушение транспорта ионов железа макрофагами может приводить к накоплению в коже железа, высокое содержание которого в тканях замедляет апоптоз Т-лимфоцитов и влияет на их дальнейшую пролиферацию [31, 32]. С этих позиций, эффективность введения антител к CD20 при ЛВ может быть обусловлена их разнообразными регуляторными эффектами в отношении функций Т- и В-клеток.

Имеющиеся клинические наблюдения предоставляют основу для дальнейшего исследования применения РТМ при ЛВ, что может способствовать расшифровке патологических реакций, лежащих в основе этого малоизученного заболевания и уточнению механизмов эффективности анти-В-клеточных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jorizzo J.L. Livedoid vasculopathy: what is it? Arch Dermatol 1998;134:491—3.
2. Feldaker M., Hines E.A. Jr., Kierland R.R. Livedo reticularis with summer ulcerations. AMA Arch Derm 1955;72:31—42.
3. Bard J.W., Winkelmann R.K. Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. Arch Dermatol 1967;96:489—99.
4. Hairston B.R., Davis M.D., Pittelkow M.R., Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. Arch Dermatol 2006;142:1413—8.
5. Kavala M., Kocaturk E., Zindanci I. et al. A case of livedoid vasculopathy associated with factor V Leiden mutation: successful treatment with oral warfarin. J Dermatolog Treat 2008; 19:121—3.
6. Deng A., Gocke C.D., Hess J. et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) treated successfully with tissue plasminogen activator. Arch Dermatol 2006; 142:1466—9.
7. Antunes J., Filipe P., Andre M. et al. Livedoid vasculopathy associated with plasminogen activator inhibitor-1 promoter homozygosity (4G/4G) and prothrombin G20210A heterozygosity: response to t-PA therapy. Acta Derm Venereol 2010;90:91—2.
8. Gotlib J., Kohler S., Reichert P. et al. Heterozygous prothrombin G20210A gene mutation in a patient with livedoid vasculitis. Arch Dermatol 2003;139:1081—3.
9. Boyvat A., Kundakci N., Babikir M.O., Gurgey E. Livedoid vasculopathy associated with heterozygous protein C deficiency. Br J Dermatol 2000;143:840—2.
10. Baccard M., Vignon-Pennamen M.D., Janier M. et al. Livedo vasculitis with protein C system deficiency. Arch Dermatol 1992; 128:1410—1.
11. Meiss F., Marsch W.C., Fischer M. Livedoid vasculopathy. The role of hyperhomocysteinemia and its simple therapeutic consequences. Eur J Dermatol 2006;16:159—62.
12. Gibson G.E., Li H., Pittelkow M.R. Homocysteinemia and livedoid vasculitis. J Am Acad Dermatol 1999;40:279—81.
13. Pizzo S.V., Murray J.C., Gonias S.L. Atrophie blanche. A disorder associated with defective release of tissue plasminogen activator. Arch Pathol Lab Med 1986;110:517—9.
14. Papi M., Didona B., De Pita O. et al. Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. Arch Dermatol 1998;134:447—52.
15. Coleridge Smith P.D., Thomas P., Scurr J.H., Dormandy J.A. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296:1726—7.
16. Marzano A.V., Vanotti M., Alessi E. Widespread livedoid vasculopathy. Acta Derm Venereol 2003;83:457—60.
17. Toth C., Trotter M., Clark A., Zochodne D. Mononeuropathy multiplex in association with livedoid vasculitis. Muscle Nerve 2003; 28:634—9.
18. Ackerman A.B., Chongchitnant N., Sanchez J. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1997.
19. Kern A.B. Atrophie blanche. Report of two patients treated with aspirin and dipyridamol. J Am Acad Dermatol 1982;6:1048—53.
20. Sams W.M. Livedo vasculitis. Therapy with pentoxifylline. Arch Dermatol 1988;124:684—7.
21. Hairston B.R., Davis M.D., Gibson L.E., Drage L.A. Treatment of livedoid vasculopathy with low-molecular-weight heparin: report of 2 cases. Arch Dermatol 2003;139:987—90.
22. Davis M.D., Wysokinski W.E. Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin. J Am Acad Dermatol 2008;58:512—5.
23. Yang C.H., Ho H.C., Chan Y.S. et al. Intractable livedoid vasculopathy successfully treated with hyperbaric oxygen. Br J Dermatol 2003;149:647—52.
24. Juan W.H., Chan Y.S., Lee J.C. et al. Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy. Br J Dermatol 2006;154:251—5.
25. Frances C., Barette S. Difficult management of livedoid vasculopathy. Arch Dermatol 2004; 140:1011.
26. Amital H., Levy Y., Shoenfeld Y. Use of intravenous immunoglobulin in livedo vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2000;18:404—6.
27. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F. et al. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients. J Am Acad Dermatol 2004;51:574—9.
28. Zeni P., Finger E., Scheinberg M.A. Successful use of rituximab in a patient with recalcitrant livedoid vasculopathy. Ann Rheum Dis 2008;67:1055—6.
29. Song E.J., Kang J.W., Kim J.H. et al. Successful treatment of refractory livedoid vasculitis with rituximab and cyclophosphamide. Korean J Med 2010;78:527—30.
30. Bennett D., Ohanian M., Cable C. Rituximab in severe skin diseases: target, disease, and dose. Clin Pharmacol Adv Appl 2010; 2:135—41.
31. Simka M. Cellular and molecular mechanisms of venous leg ulcers development — the «puzzle» theory. Int Angiol 2010;29:1—19.
32. Zamboni P. The Big Idea: Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. J R Soc Med 2006; 99:589—93.

Поступила 25.02.2011