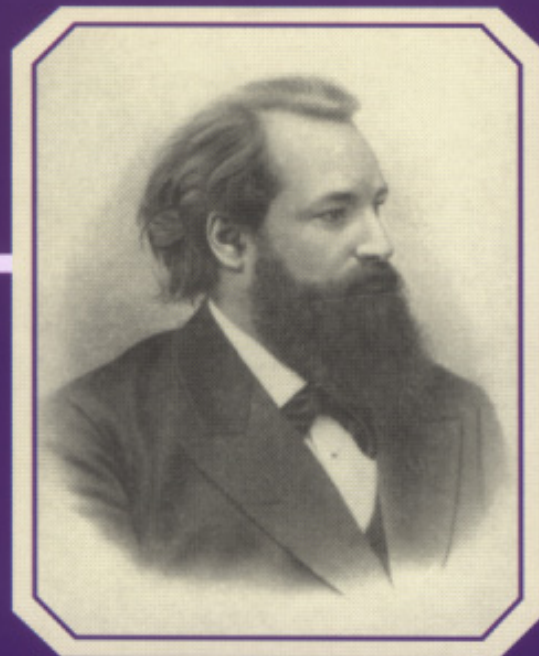


ISSN 0044-4588

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 105



7'2005

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Синдром Снеддона и системная красная волчанка с цереброваскулярными нарушениями и распространенным ливедо

Л.А. КАЛАШНИКОВА, Л.А. ДОБРЫНИНА, Т.М. РЕШЕТНЯК, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, С.М. ЛОЖНИКОВА, Т.С. ГУЛЕВСКАЯ, Е.Л. НАСОНОВ

Sneddon's syndrome and systemic lupus erythematosus with cerebrovascular disturbances and widespread livedo

L.A. KALASHNIKOVA, L.A. DOBRYNINA, T.M. RESHETNYAK, E.A. ALEXANDROVA, S.M. LOZHNIKOVA, T.S. GULEVSKAYA, E.L. NASONOV

Институт неврологии РАМН, Институт ревматологии, Москва

Проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование 97 больных с синдромом Снеддона (СС) — сочетанием цереброваскулярных нарушений ишемического характера и распространенного ливедо и 12 больных системной красной волчанкой (СКВ) с сочетанием тех же двух признаков. Несмотря на сходство проявлений антифосфолипидного синдрома — АФС (цереброваскулярные нарушения, ливедо, невынашивание беременности, периферические венозные тромбозы, тромбоцитопения, наличие антител к фосфолипидам и др.), между СС и СКВ определялись четкие различия. При СС не отмечалось типичного для СКВ поражения кожи («бабочка», дискоидная волчанка, фотосенсибилизация), язв слизистой оболочки рта, полиартритов, серозитов, диагностически значимых титров антинуклеарного фактора и наличия антител к ДНК. СС дебютировал ливедо (44%), цереброваскулярными нарушениями (24%) или системными проявлениями АФС (32%), тогда как СКВ в 75% случаев манифестировала своими классическими признаками, в 25% — системными проявлениями АФС и ни разу ливедо или цереброваскулярными нарушениями. Ни у одного из больных СС за $10,5 \pm 8,0$ года не появилось типичных для СКВ симптомов. Патоморфологическое исследование в трех случаях СС не обнаружило характерных для СКВ изменений. Результаты работы свидетельствуют, что СС и СКВ являются самостоятельными заболеваниями, сходство которых обусловлено развитием у некоторых больных СКВ вторичного АФС, включая цереброваскулярные нарушения и ливедо.

Ключевые слова: синдром Снеддона, системная красная волчанка, антифосфолипидные антитела.

A comparative clinical and instrumental analysis of 97 patients with Sneddon's syndrome (SS), a combination of cerebrovascular ischemic disturbances with widespread livedo, and 12 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with the same combination, has been conducted. Despite the presence of similar features related to antiphospholipid syndrome (APS) — cerebrovascular disturbances, livedo, fetal loss, peripheral venous thrombosis, thrombocytopenia, antibodies to phospholipids, etc — there were distinct differences between SS and SLE. In SS, no skin lesions ("butterfly", discoid lupus, photosensibilization) typical for SLE as well as sores of mucous oral cavity, polyarthritis, serosity, diagnostically significant titers of antinuclear factor and antibodies to DNA were observed. SS emerged with livedo (44%), cerebrovascular disturbances (24%) and systemic APS appearances (32%). SLE in 75% cases began with its classical symptoms and in 25% with systemic APS signs and never with livedo or cerebrovascular disturbances. For $10,5 \pm 8,0$ years, no cases of SS were featured by typical SLE symptoms. Pathomorphological study indicated that SS and SLE were independent diseases. Their similarity was due to development of secondary APS, including cerebrovascular disturbances and livedo, in some patients with SLE.

Key words: Sneddon's syndrome, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome.

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2005;105: 7: 21—25

В 1965 г. английский дерматолог I. Sneddon описал 6 случаев заболевания, характеризующегося сочетанием цереброваскулярных нарушений (ЦВН) ишемического характера и генерализованного ливедо [21]. Ввиду отсутствия единой терминологии в англоамериканской литературе ливедо обычно определяется

как ретикулярное (livedo reticularis), в европейской — как древовидно-ветвящееся (livedo racemosa). Заслуга I. Sneddon в том, что он впервые подчеркнул неслучайность ассоциации церебральных и кожных проявлений, исключил на основе клинико-лабораторных исследований принадлежность болезни к диффузным поражениям соединительной ткани и первичным васкулитам, предположил ее нозологическую самостоятельность. Причину болезни он определил как

загадочную. Десятью годами позже Р. Aguade и соавт. [7] впервые описали патоморфологические изменения при этом заболевании — диффузную васкулопатию с мышечно-эластической гиперплазией интимы и множественными тромбами в артериях мозга и внутренних органов. Воспалительные изменения, характерные для системной красной волчанки (СКВ), обнаружены не были. Авторы пришли к заключению, что заболевание является особым видом артериопатии. Отдавая дань ученому, впервые привлечшему внимание к этой патологии, ее предложили назвать ангиитом Снеддона; впоследствии стал использоваться термин «синдром Снеддона» [18]. Клинические и лабораторные исследования 70—80-х годов прошлого столетия подтвердили, что СС представляет ранее не известное прогрессирующее заболевание, отличающееся от диффузных поражений соединительной ткани [8, 15, 17, 19]. Через 20 лет после описания синдрома I. Sneddon на основе проведенных клинико-иммунологических исследований была сформулирована концепция антифосфолипидного синдрома (АФС), впервые описанного при СКВ и называвшегося изначально антикардиолипидным синдромом [11, 12]. Потребовался пересмотр взаимоотношений СС и СКВ. С одной стороны, это определялось выявлением больных с СКВ и вторичным АФС, у которых имелись как ЦВН, так и ливедо, клинически имитируя СС, на основании чего было предположено, что СС может представлять определенную стадию эволюции СКВ [23]. С другой стороны, продемонстрировано сходство клинических проявлений СС и АФС, а также наличие антител к фосфолипидам (аФЛ) у части больных с СС, что также сближало последний с СКВ, осложненной вторичным АФС [3, 4, 13]. Вопрос о взаимоотношении СС и СКВ с ЦВН и распространенным ливедо продолжает дискутироваться.

Цель данной работы — исследование взаимоотношения СС и случаев СКВ, когда имеет место сочетание ЦВН и распространенного ливедо.

Материал и методы

Обследованы 97 больных с СС (80 женщин, 17 мужчин) в возрасте 40,3±9,7 года и 12 женщин в возрасте 34,5±11,6 года с СКВ и вторичным АФС, у которых имелись как ЦВН, так и ливедо. Большинство больных с СС (78%) и СКВ (83%) наблюдались в динамике на протяжении соответственно 4 мес—15 лет (в среднем 6,7±2,8 года) и 2—11 лет (в среднем 4,4±3,1 года).

У всех больных исследовали антитела к кардиолипину (аКЛ) иммуноферментным методом [1] и волчаночный антикоагулянт (ВА) в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах с подтверждением в тесте смешивания с нормальной плазмой. Из 70 больных с СС, о которых имелась информация, умерли 9 (13%). В 3 случаях летального исхода проводилось патоморфологическое исследование.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ клинических и иммунологических проявлений АФС у больных с СС и с СКВ, имевших ЦВН и ливедо, выявил сходство их спектра, но разную встречаемость отдельных проявлений (табл. 1). Так, при СС достоверно чаще определялись периферические венозные тромбозы (75% против 25%; $p < 0,0008$), иногда осложнявшиеся трофическими язвами голеней (25% против 3%; $p < 0,02$), тромбоцитопения (58% против 18%; $p < 0,002$), почечный синдром (92% против 54%; $p < 0,01$). При СС чаще встречалась ишемическая болезнь сердца (39% против 8%; $p < 0,04$).

Таблица 1. Проявления АФС при СС и СКВ, % больных

Признаки	СС (n=97)	СКВ с ЦВН и ливедо (n=12)	p
Периферические венозные тромбозы	25	75	0,0008
Язвы нижних конечностей	3	25	0,02
Тромбоцитопения (<150·10 ⁹)	18	58	0,002
Почечный синдром	54	92	0,01
Цереброваскулярные нарушения	100	100	
В том числе:			
ишемический инсульт	93	58	0,001
преходящие нарушения мозгового кровообращения	76	58	0,16
Ливедо	100	100	
Невынашивание беременности	71	50	0,1
Ишемическая болезнь сердца	39	8	0,04
Наличие аКЛ и/или ВА:	64	100	0,02
аКЛ	38	75	0,02
ВА	52	92	0,01
Ложноположительная реакция Вассермана	2 (преходящая)	78	0,00004

и более тяжелыми были ЦВН, в рамках которых в большем проценте случаев развивались как ишемические инсульты, так и преходящие нарушения мозгового кровообращения. Выявленные отличия указывают на преимущественное развитие артериальных тромбозов при СС и венозных при СКВ, что, по-видимому, обусловлено особенностями гетерогенного спектра аФЛ, индуцирующих тромбофилическое состояние и с разным предпочтением взаимодействующих с эндотелием артерий и вен. Более частая встречаемость почечного синдрома и тромбоцитопении при СКВ, очевидно, объясняется тем, что патогенетически они связаны не только с аФЛ, вызывающими почечную микроангиопатию и разрушение тромбоцитов, но и с характерными для СКВ иммунными нарушениями. Основные иммунологические маркеры АФС — аКЛ и ВА также определялись с разной частотой: при СКВ у всех больных, при СС у 64%. При СКВ чаще обнаруживались как аКЛ (75% против 38%; $p < 0,02$), так и ВА (92% против 52%; $p < 0,01$). Ложноположительная реакция Вассермана, также обусловленная аФЛ, наблюдалась значительно чаще при СКВ (78% против 2%; $p < 0,00004$). Таким образом, клинические и иммунологические проявления АФС при СКВ и СС имели определенные отличия.

Применение диагностических критериев СКВ [22] для больных с СС показало следующее. Типичное поражение кожи («бабочка»), дискоидная волчанка, фотосенсибилизация, болезненные язвы на слизистой оболочке полости рта, полиартриты, серозиты, диагностически значимый уровень антинуклеарного фактора, антител к ДНК, клетки красной волчанки никогда не наблюдались при СС, но были характерны для СКВ. Вместе с тем у некоторых больных с СС имелись такие диагностические критерии СКВ, как тромбоцитопения и анемия, признаки поражения почек и эпилепсия (табл. 2). Однако следует иметь в виду, что диагностические критерии СКВ были разработаны в 1982 г., когда концепция АФС еще не

сформировалась и не было известно, что эти проявления наблюдаются при АФС и объясняются характерными для него иммунными нарушениями [16]. Частичное перекрывание диагностических критериев СКВ и АФС, возможно, требует некоторой коррекции первых с учетом полученных после их разработки знаний. В этой связи интересны данные J.-C. Piette [14], согласно которым отличиями СКВ от первичного АФС являются типичное поражение кожи и слизистой оболочки полости рта, серозиты, персистирующая протеинурия, обусловленная иммунокомплексным гломерулонефритом (по данным биопсии), выраженная лимфопения, высокий титр антинуклеарного фактора, наличие антител к нативной ДНК. При первичном АФС перечисленные признаки отсутствуют. В целом это соответствует данным проведенного нами сравнительного анализа СКВ и СС, являющегося одним из вариантов первичного АФС.

Для проверки предположения о возможности развития СКВ в ходе эволюции СС мы проанализировали течение этих двух заболеваний и последовательность появления их клинических признаков (табл. 3). В случае СС у $2/3$ больных первыми были ливедо (44%) или ЦВН (24%), у 32% — такие типичные проявления АФС, как невынашивание беременности, периферические венозные тромбозы, инфаркт миокарда. В отличие от этого при СКВ ни у одного из наших больных она не дебютировала нарушением мозгового кровообращения или ливедо, а обычно манифестировала типичными для нее артритами, серозитами, поражением кожи и лишь у 17% больных — системными проявлениями АФС (невынашивание беременности, периферические тромбозы), причем в последнем случае временной интервал между этими проявлениями и формированием классических симптомов СКВ составлял 3—5 лет. Средняя продолжительность заболевания при СС составляла $18,7 \pm 9,9$ года, достигая в отдельных случаях 42 лет. За это время ни у одного из больных с СС не возникло типичных

Таблица 2. Критерии диагностики СКВ [22], % больных

Признаки	СС (n=97)	СКВ с ЦВН и ливедо (n=12)	p
Поражение кожи («бабочка», дискоидная волчанка, фотосенсибилизация)	0	67	0,00002
Язвы полости рта	0	17	0,0002
Полиартриты	0*	92	0,00002
Серозиты	0	67	0,00002
Поражение почек	54	92	0,01
Неврологические нарушения (эпилептические припадки, психозы)	23	25	
Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения)	18	58	0,002
Иммунные нарушения (антитела к ДНК, ложноположительная реакция Вассермана и др.)	2	75	0,00002
Антинуклеарные антитела	13**	75	0,00002

Примечание. * — у некоторых больных имелись артралгии и моноартриты; ** — низкий титр (менее 1:40).

Таблица 3. Первое клиническое проявление заболевания и его длительность

Проявления болезни и ее длительность	Синдром Снеддона СС (n=97)		СКВ с ЦВН и ливедо (n=12)		p
	количество больных				
	абс.	%	абс.	%	
Первое клиническое проявление:					
ливедо	43	44	0	0	0,004
ЦВН	23	24	0	0	0,05
Другие проявления АФС (невываивание беременности или периферические тромбозы)	31	32	2	17	0,2
Типичные проявления СКВ (артерииты, поражение кожи)	0	0	10	83	0,00002
Длительность болезни от первого клинического проявления, годы	1—42 (18,7±9,9)		4—28 (15,25±9,0)		
Интервал между появлением признаков АФС и СКВ, годы	—		3—5		

для СКВ проявлений. Это предполагает малую вероятность эволюции СС в СКВ и подтверждает наше мнение о самостоятельности того и другого заболеваний.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала в случаях СС были выявлены тромбозы небольших и средних по размеру артерий в сердце и почках, при этом признаки васкулита отсутствовали. Очевидно тромбозы и лежали в основе наблюдавшихся при жизни ишемической болезни сердца и легкой непостоянной протеинурии. Ранее такие же тромбозы мы обнаружили в биоптатах кожи из области ливедо [6]. В кортико-менингеальных артериях была выявлена мышечно-эластическая гиперплазия интимы с облитерацией просвета артерий при отсутствии воспалительных изменений в стенке артерий.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что в соответствии с данными сравнительного клинико-лабораторного анализа СС и случаев СКВ с ЦВН и ливедо это самостоятельные, независимые заболевания. Морфологические данные при СС характерны для таковых при первичном АФС и также указывают на отличие СС от СКВ и на его самостоятельность. Полученные данные свидетельствуют о неверности предположения С. Weinstein и соавт. [23] об эволюции с течением времени СС в СКВ. Вопросы классификации и терминологии СС, первичного АФС и случаев СКВ с ЦВН и ливедо не согласованы. Так, предполагается, что СС гетерогенен, включает случаи с положительным и отрицательным результатом теста на аФЛ, а также случай СКВ с ЦВН и ливедо, поскольку клинически они частично напоминают СС [10, 20]. Существует также точка зрения, что СС и первичный АФС являются разными заболеваниями, поскольку ЦВН при СС имеют некоторые отличия от таковых при первичном АФС, не сочетающемся с ливедо (прогрессирующее течение с развитием когнитивных на-

рушений, более мелкие очаги ишемии в головном мозге по данным нейровизуализации) [9].

Наш почти 20-летний опыт изучения СС и 15-летний — первичного и вторичного АФС [2, 3] позволяет сказать следующее.

Синдром СС является одним из вариантов первичного АФС, поскольку их клинические проявления идентичны и у части больных с СС обнаруживаются основные иммунологические маркеры АФС — аКЛ и ВА [4]. У больных без аКЛ и ВА, по-видимому, вырабатываются другие аФЛ, спектр которых гетерогенен. На наш взгляд, перспективным следует считать определение антител к фактору VIII свертывания крови, являющемуся фосфолипидсвязанным белком, функциональная активность которого значительно повышена у 67% больных, стойко отрицательных по аКЛ и ВА [5]. Отличия СС и первичного АФС с ЦВН и ливедо, на которые указывали V. Fetoni и соавт. [9] и которые отметили мы в своих исследованиях, согласуются с вариабельностью клинических проявлений АФС у отдельных больных, что, по-видимому, обусловлено также вариабельностью спектра аФЛ.

СС и СКВ с ЦВН являются самостоятельными заболеваниями, о чем свидетельствуют полученные нами клинические, иммунологические и морфологические данные. Их объединение противоречит истории изучения проблемы СС и оригинальному описанию I. Sneddon, особо подчеркнувшего отличия описанного им заболевания от диффузных заболеваний соединительной ткани и первичных васкулитов. Кроме того, неоднозначны подходы к лечению СС и СКВ с ЦВН и ливедо: при СС назначают антикоагулянты и антиагреганты, при СКВ их применяют в комбинации с кортикостероидами. И наконец, объединение СС и случаев СКВ с ЦВН и ливедо косвенно означало бы стирание общепризнанной грани между первичным и вторичным АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Н., Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю. Количественный иммуноферментный метод определения антител к кардиолипину в сыворотке крови. *Клин ревматол* 1995; 4: 35—39.
2. Калашикова Л.А. Сосудистое поражение мозга у больных с livedo reticularis. *Клин мед* 1986; 9: 48—53.
3. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Кушекбаева А.Е., Грачева Л.А. Синдром Снеддона (связь с антителами к кардиолипину). *Клин мед* 1988; 10: 32—37.
4. Калашикова Л.А., Насонов Е.Л., Стоянович Л.З. и др. Синдром Снеддона и первичный антифосфолипидный синдром. *Тер арх* 1993; 3: 64—70.
5. Калашикова Л.А., Берковский А.Л., Добрынина Л.А. и др. VIII фактор свертывания крови при синдроме Снеддона. *Клин мед* 2003; 9: 42—45.
6. Ложикова С.М., Сахарова А.В., Калашикова Л.А., Людковская И.Г. Морфологические изменения в коже и поверхностных височных артериях при синдроме Снеддона. *Арх пат* 1991; 1: 47—52.
7. Aguade P.J., Ferrandiz C., Ferrer Roca O., Ingelmo M. Livedo reticularis y accidentes cerebro-vasculares. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1975; 3: 257—265.
8. de Reus R., de Reuck J., Vermander F. et al. Livedo racemosa generalisata and stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87: 143—148.
9. Fetoni V., Berli E., Cecca E. et al. Sneddon's syndrome: clinical and immunohistochemical findings. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 310—313.
10. Frances C., Piette J.-C. The mystery of Sneddon syndrome: relationship with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2000; 15: 139—143.
11. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088—1089.
12. Hughes G.R.V., Harris E.N., Gharavi A.E. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486—489.
13. Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Nasonov E.L. et al. Sneddon's syndrome (SS) with antiphospholipid antibodies (aPL) and primary antiphospholipid syndrome (PAPS) with cerebrovascular disease (CVD). *J Autoimmun* 2000; 15: 2.
14. Piette J.-C. Diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible". *Lupus* 1996; 5: 354—363.
15. Quimby S.R., Perry H.O. Livedo reticularis and cerebrovascular accidents. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 377—383.
16. Rand J.H. The antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 2003; 54: 409—424.
17. Rebollo M., Val J.F., Garijo F. et al. Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). *Brain* 1983; 106: 265—281.
18. Ruml E., Ruml H. Recurrent transient global amnesia in a case with cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon syndrome). *J Neurol* 1979; 221: 127—131.
19. Ruml E., Neuhofer J., Pallua A. et al. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis (Sneddon's syndrome) — a progressive cerebrovascular disorder? *J Neurol* 1985; 231: 324—330.
20. Schellong S.M., Weissenborn K., Niedermeyer J. et al. Classification of Sneddon's syndrome. *Vasa* 1997; 26: 215—221.
21. Sneddon I.B. Cerebrovascular lesions and livedo reticularis. *Br J Dermatol* 1965; 77: 180—185.
22. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271—1277.
23. Weinstein C., Miller M.H., Axiens R. et al. Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1987; 123: 596—600.

Поступила 02.12.04