

Дмитриев А.В.¹, Громова Н.П.¹, Волкова Л.И.²

Серонегативный синдром Снеддона (клинический случай)

1 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, 2 - ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург

Dmitriev A.V., Gromovaja N.P., Volkova L.I.

Seronegative Sneddon's syndrome (clinical case)

Резюме

Синдром Снеддона (СС) - редкая невоспалительная тромботическая васкулопатия, для которой характерно сочетание цереброваскулярных нарушений с распространенным ливедо. Неврологические проявления включают повторные переходящие нарушения мозгового кровообращения и инфаркты мозга, часто в области средней мозговой артерии, что приводит к контралатеральному гемипарезу, афазии и/или дефектам полей зрения. Часто предшествуют головные боли, мигрени. Примерно 50% случаев идиопатические, но СС может быть связан с аутоиммунными заболеваниями. На МРТ обычно выявляются изменения белого вещества мозга, в том числе инфаркты, микрокровоизлияния или атрофия. Анализ на антитела к фосфолипидам примерно в 40% случаев дает негативные результаты. Представлен клинический случай серонегативного синдрома Снеддона с яркой клинической картиной заболевания.

Ключевые слова: синдром Снеддона, антифосфолипидный синдром, антитела к кардиолипину, сетчатое ливедо, феномен Рейно, мультиинфарктная деменция

Summary

Sneddon's syndrome (SS) is a rare non-inflammatory thrombotic vasculopathy characterized by the combination of cerebrovascular disorders with common livedo. Neurological manifestations include repeated transient disorders of cerebral circulation infarctions of the brain, often in the region of the middle cerebral artery, leading to contralateral hemiparesis, aphasia and/or visual field defects. Often preceded by headaches, and migraines. Approximately 50% of cases idiopathic, but SS may be associated with autoimmune diseases. MRI typically revealed changes in white matter of the brain, including heart attacks, microchromosomes or atrophy. The analysis on antibodies to phospholipids, approximately 40% of cases gives negative results. Presents a clinical case of seronegative Sneddon's syndrome bright clinical picture of the disease.

Keywords: Sneddon's syndrome, antiphospholipid syndrome, antibodies to cardiolipin, livedo reticularis, Raynaud's phenomenon, multi-infarct dementia

Введение

Синдром Снеддона (СС) - по имени британского дерматолога I. B. Sneddon (1915–1987) – клинический вариант первичного антифосфолипидного синдрома для которого характерно сочетание цереброваскулярных нарушений с распространенным ливедо и артериальной гипертензией при отсутствии признаков диффузных заболеваний соединительной ткани. Заболеваемость 1:250000, развивается преимущественно у молодых женщин [1,2].

Средний возраст появления неврологических симптомов - 39 лет, хотя ливедо, как правило, развивается на 10 лет раньше, в некоторых случаях уже в детстве. Распространенное ливедо - стойкое сетчатое цианотично-фиолетовое мраморное окрашивание кожи, в первую

очередь рук и ног (хотя оно может захватывать ягодицы и туловище); усиливается на холоде. Неврологические проявления включают повторные переходящие нарушения мозгового кровообращения и инфаркты мозга, часто в области средней мозговой артерии, что приводит к контралатеральному гемипарезу, афазии и/или дефектам полей зрения. В редких случаях возможны инсульт спинного мозга либо внутривentricularные или субаракноидальные кровоизлияния. Появлению распространенного ливедо и цереброваскулярных симптомов могут предшествовать головная боль и головокружения, которые появляются на несколько лет раньше. На более поздней стадии заболевания часто развиваются нарушения памяти, изменения личности и снижение когнитивных функций, ведущие к деменции. Редкие неврологические симптомы - эпилеп-

тические припадки, хорея, миелопатии. Часто развиваются вторичная артериальная гипертензия, пороки клапанов сердца, поражение глаз и почек [2,3].

Этиология неясна. Примерно 50% случаев идиопатические, но СС может быть связан с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, смешанное заболевание соединительной ткани. Симптомы при СС вызваны прогрессирующей артериопатией невоспалительного характера, обычно поражающей артерии малого или среднего калибра, которая ведет к их окклюзии вследствие избыточной пролиферации клеток эндотелия с нарушением кровотока и повышенным свертыванием крови.

Клиника обусловлена тромбозами артерий (мозговых, глазных, коронарных, кожных, лёгочных, мезентериальных и пр.) и вен (глубоких вен голени, печеночных, ретинальных, мозговых, надпочечниковых и др.). Повторяющиеся спонтанные аборт, легочная гипертензия, ретикулярное ливедо, феномен Рейно, язвы на нижних конечностях, эндокардит с вегетациями, миксоматозная дегенерация митрального клапана, гемолитическая анемия, тромбоцитопения [3,4].

Наличие СС можно заподозрить на основании клинической картины. Его возможность следует учитывать при не имеющем видимой причины инсульте в молодом возрасте, снижении когнитивных функций в отсутствие инсульта и подозрении на васкулит аутоиммунного генеза, при котором неэффективны иммуносупрессивные препараты. Подтвердить диагноз могут результаты биопсии кожи (окклюзия артериол вследствие пролиферации клеток интимы). На МРТ обычно выявляются изменения белого вещества мозга, в том числе инфаркты, микрокровотечения или атрофия. Лабораторными маркерами заболевания являются: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, бета-2-гликопротеину-1, при СС примерно 40% случаев серонегативны [5,6].

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом обратимой церебральной вазоконстрикции, синдромом MELAS, сосудистой деменцией, мигренью, аутоиммунными заболеваниями, которые могут сопровождаться СС и церебральным ангиотом. Большинство случаев заболевания являются спорадическими, однако сообщалось о семейных случаях с аутосомно-доминантным наследованием. В этих случаях вероятно наличие наследственной предрасположенности [1,2,3].

Наиболее широко применяется антикоагуляционная терапия варфарином. Ряд экспертов предлагает более мягкий подход к лечению больных, у которых не выявляются антитела к фосфолипидам - антиагрегантная терапия (аспирин), в то время как другие рекомендуют назначать варфарин, но поддерживать более высокое значение МНО (индекса свертывания). Предлагалось назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) для подавления пролиферации эндотелия, и простагландин для улучшения микрососудистой циркуляции. При ишемическом инсульте сообщалось об эффективности системного фибринолиза тканевым активатором плазминогена, вводимым внутривенно. Иммуносупрессивная

терапия (азатиоприн, циклофосфамид) неэффективна, но есть данные о том, что у больных с наличием антител к фосфолипидам может быть эффективен ритуксимаб [1,2].

СС - это хроническое, протекающее с периодическими обострениями или прогрессирующее заболевание, приводящее к тяжелым осложнениям. У 50% больных развивается деменция, приводящая к преждевременной нетрудоспособности.

Материалы и методы

Представляем уникальный и интересный своим течением, а также предшествующим лечением случай синдрома Снеддона у пациентки, наблюдавшейся в неврологическом отделении ГБУЗ СО «СОКБ№1» г. Екатеринбурга в мае 2016 года.

Результаты и обсуждение

Больная С., 32 года, неработающая, была госпитализирована в неврологическое отделение СОКБ№1 06.05.2016 года.

При сборе жалоб и анамнеза заболевания и жизни, в связи с проблемами в общении с пациенткой - трудности в подборе слов, снижение ассоциативной и оперативной памяти, вялость, тревожность, лёгкую раздражительность, эмоциональную лабильность, все обстоятельства заболевания были выяснены со слов сопровождавшего супруга.

Пациентку беспокоили периодические приступообразные головные боли в левой половине головы, больше в области надбровной дуги, пульсирующего характера, сопровождавшиеся тошнотой, рвотой, ощущением давления на левый глаз; на частые эпизоды онемения в области левой щеки; на кратковременные эпизоды нарушения речи продолжительностью до 2-х минут с постепенным полным восстановлением; на перманентную неловкость в левой руке, больше в кисти, изменение почерка; на приступы безболезненного цианоза пальцев кистей, усиливающегося на холоде; на расстройства сна в виде нарушения процесса засыпания; тревожность, плаксивость, затруднения при одевании, лёгкую дезориентацию во времени, беспричинную плаксивость, снижение памяти.

Из анамнеза заболевания: С детских лет отмечается небольшое расходящееся косоглазие, больше за счёт левого глаза без диплопии. 2004г. – первая беременность от первого брака, срочные роды в сроке 38-39 недель без осложнений. В том же году после первой беременности отмечает побледнение, похолодание дистальных отделов рук и ног. Обследовалась у ревматолога по месту жительства и в СОКБ № 1, осмотрена ангиохирургом, установлен диагноз: идиопатический синдром Рейно. Принимала: амлодипин, витаминные группы В с положительным эффектом в виде уменьшения интенсивности проявления кистевых и стопных симптомов. В 2012 году перенесла острый пиелонефрит. В 2013-2014гг. на фоне ежегодной терапии, выраженность синдрома Рейно на нижних конечностях дошла до степени появления мелких язвочек на пальцах. Декабрь 2014г. – во время второго брака произошла желанная вторая беременность, но на сроке 15-

16 недель сделано заключение о антенатальной гибели плода из-за иммунизации по резус-фактору (титр 1:64). С этого периода отмечены эпизоды повышения артериального давления до умеренных цифр: 140-150/90-100 мм.рт.ст. Осенью 2014г. – третья беременность с рождением здорового ребенка. С 28.01.2015г. по 10.02.2015г. проходила лечение и обследование в нефрологическое отделение СОКБ№1, с диагнозом: Артериальная гипертония сложного генеза (эссенциальная+нефрогенная), хронический пиелонефрит, стадия латентного воспаления, ХПНО, ХБП 2 ст., беременность 20-21 неделя. Рекомендован приём препаратов: допегит, коринфар-ретард постоянно и канефрон, курантил, сулодексид курсами. Была осмотрена ревматологом: ливедо-ангиит, синдром Рейно, рекомендован прием антиагрегантов. В мае 2015г. – четвертая беременность вновь «замерла», что было снова связано с резус-конфликтом матери и плода. В мае 2015г. осмотрена повторно сосудистым хирургом СОКБ№1, диагноз: синдром Рейно, тетрапоражение, ишемия кистей II ст. назначены: пентоксифиллин, никотиновая кислота, актовегин с хорошим положительным эффектом: на пальцах стоп исчезли изъязвления. 15.05.2015г. – выполнено УЗИ артерий нижних конечностей: признаки ангиодистонии в артериях верхних и нижних конечностей по гипертоническому типу.

С мая 2015г. отмечает появление неловкости в левой руке и изменение почерка, а муж - изменения в поведении – снижение инициативы, внимания, а также затруднение при одевании (стала путать вещи по названию и порядок их одевания). На МРТ головного мозга (г.Нижний Тагил) в августе 2015г.: картина подострого склерозирующего панэнцефалита с поражением белого вещества темных и затылочных долей больше справа, подкорковых образований. На консультации невролога СОКБ№1 заподозрен диагноз: Прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии с левосторонним парезом руки (пирамидная недостаточность, легкой статической атаксией и выраженными когнитивными нарушениями), остаточные

явления натальной ЧМТ в виде расходящегося косоглазия, синдром Рейно. В стационаре по месту жительства проведено три курса митоксантрона: в октябре, в ноябре и в декабре 2015г, суммарная кумулятивная доза препарата составила 48 мг/м² (что является противопоказанным при ПМЛ, чаще возникающей на фоне выраженного иммунодефицита).

После третьего сеанса митоксантрона отмечает появление головных болей в различных областях головы сжимающего характера, давящие боли в области левой надбровной дуги, затем их четкую смену на пульсирующий характер, на ощущение давления в области левого глаза. В январе 2016г. отмечает появление кратковременных эпизодов онемения лица, языка, нечёткости вплоть до двухминутных пароксизмов полной афазии. Со слов супруга появилось немотивированное чувство страха, плаксивости. После повторной консультации невролога СОКБ № 1 в в феврале 2016г. , пациентка была направлена на стационарное лечение для уточнения диагноза.

При поступлении объективно выявлено выраженное «сетчатого ливедо» (livedo reticularis) на коже конечностей, живота и спины, дистальный кистевой цианоз, классически соответствующий синдрому Рейно (см. рис.1).

В неврологическом статусе: лёгкий монокулярный левосторонний конституциональный экзофтальм. Ослабление акта конвергенции с 2-х сторон, больше слева. Длительный - до 5 минут белый дермографизм. Минимальная мышечная гипотония в левых конечностях в сочетании с дистонической гиперэкстензионной установкой пальцев левой кисти. Синдром тетрапирамидной рефлекторной недостаточности, с левосторонним акцентом и чётким симптомом Бабинского слева. В позе Ромберга устойчива, существенное затруднение при выполнении пальце-носовой и колено-пяточной пробы из-за невозможности пациентки правильно выполнить последовательность действий, вероятно, в связи с расстройством праксиса. Это подтверждает невозможность вы-



Рис.1.
«Livedo reticularis»



Рис.2 Конструктивная апраксия -
синдром игнорирования

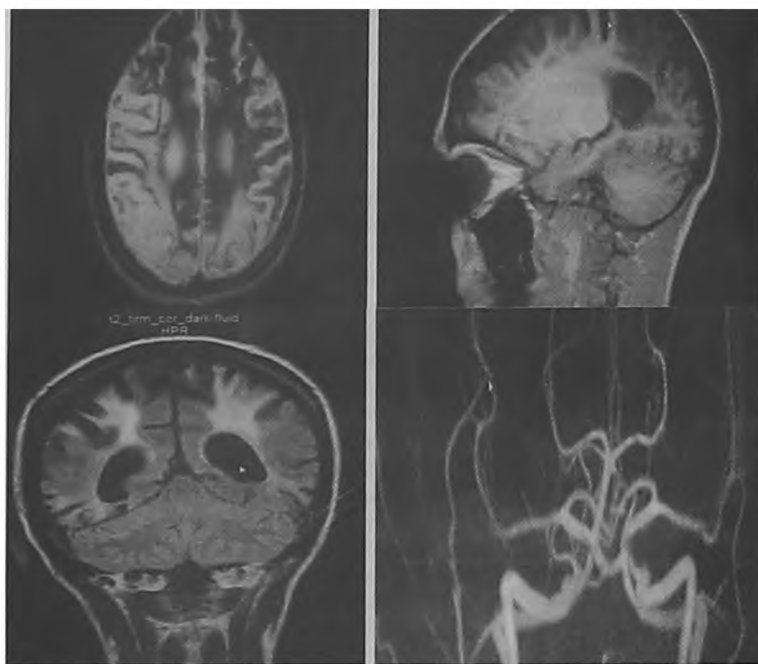


Рис.3. МРТ головного мозга и МРТ-ангиография пациентки С., 2016г.

полнения пробы «кулак-ребро-ладонь», что характерно для кинетической эфферентной апраксии, обусловленной по видимому поражением нижних отделов премоторной области коры больших полушарий, ответственной за систематизацию и организацию различных действий, в том числе письма, рисования, что также было затруднительно для пациентки. Нарушен и конструктивный праксис (см. рис.5). Особенно нарушены оперативная и ассоциативная память. Имеются элементы сенсорной афазии – пациентка при вербальном контакте меняет местами слоги в словах, хотя чёткость произношения не нарушена. Проведено нейропсихологическое тестирование по шкалам МОСА (Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений), и MMSE (краткая шкала оценки психического статуса), которые выявили умеренную деменцию коркового типа с преобладанием мнестических нарушений, сенсорной афазии, элементами игнорирования левой половины пространства.

Было проведено МРТ головного мозга + МРА – интракраниальных сосудов, пересмотрены МРТ томограммы 2015 года, дано заключение: обширные кистозно-глиозные изменения и свежие очаги ишемии. С учетом наличия типичных мелких инфарктов супра- и субтенториальных, изменений на МР-ангиографии в виде обеднения рисунка ветвей 3 и 4 порядка всех мозговых артерий, картина может соответствовать васкулиту, тромботической васкулопатии с рецидивирующими повторными инфарктами с наличием «свежих» инфарктов. Генерализованная церебральная атрофия 3 степени. В сравнении с 2015 годом, отмечается минимальная отрицательная динамика. Для подострого склерозирующего панэнцефа-

лита картина не характерна в виду относительной стабильности клинических проявлений (рис. 3).

Типичные клиника и анамнез: синдром ливедо, отягощенный акушерский анамнез, синдром Рейно с трофическими нарушениями, вазоренальная артериальная гипертензия, и поражение нервной системы в виде повторяющихся эпизодов церебральной ишемии, мигренозоподобными цефалгиями, прогрессирующими когнитивными нарушениями, заставило предположить наличие у пациентки: антифосфолипидного синдрома (АФС). Дифференциальный диагноз проводился между первичным и вторичным АФС на фоне системного васкулита в рамках ревматической патологии.

По лабораторным показателям: минимальная микроцитарная анемию с уровнем гемоглобина 107 г/л и эритроцитов 4,5 x 10¹²/л (более вероятно является следствием иммуносупрессивной терапии в анамнезе), тромбоциты 259x10⁹/л, СОЭ 12 мм/ч. Уровень креатинина 101 – 125 мкмоль/л позволял заподозрить минимальную почечную дисфункцию. Микрореакция Вассермана, кровь на ВИЧ и антитела на герпетическую группу - отрицательны. Исследование маркеров антифосфолипидного синдрома: антитела к нативной ДНК составили 12,3 Ед/мл. ЦИК 72 ед. Ревматоидный фактор 5 ед/л. ЕНА (антитела к экстрадируемым ядерным антигенам) 0, 35 ед. Антинуклеарный фактор (ANA) не выявлен. Антитела к кардиолипину методом ИФА равнялись 0, 32 ед. Антитела к бета-2-гликопротеину-1 равны 0,45 ед. Волчаночный антикоагулянт – отрицательный, значимых нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза не выявлено. Все маркеры системных васкулитов были отрицательными, и согласно классификации АФС,

был сделан вывод о серонегативном варианте АФС. Были также исключены генетически детерминированные маркеры тромбофилий: аллели 20210А и 1691А не обнаружены, вариант 10976А не выявлен. Аллель фибриногена бета 455А не выявлен. Альфа-2-интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену) вариант Т, тромбоцитарный гликопротеин IIIA (т.н. интегрин бета 3) вариант С не обнаружены. Выявлен полиморфизм XIII фактора, в результате чего образующиеся тонкие сгустки более устойчивы к фибринолизу, что приводит к повышенному риску развития тромбозов, но учитывая развернутую клиническую картину АФС не может выступать моноэтиофактором данного патологического процесса. Выявлен полиморфный вариант 4G/4G ингибитора активатора плазминогена, что сопровождается снижением активности тромболитической системы. Заключение специалиста иммунологической лаборатории СОКБ №1: выявлено 2 генетических маркера тромбофилий из 8, что позволяет сделать вывод о невысоком риске развития тромбозов. Кроме того, выявлен 1 генетический полиморфизм, ассоциированный с нарушениями фолатного цикла - MTRR: 66 А-С-метионин-синтетазы редуктазы, где заменён аденин на гуанин, что снижает функциональную активность фермента и приводит к повышению гомоцистеина в крови, тем не менее риск гипергомоцистеинемии расценен как низкий.

Проведение инструментальной диагностики: УЗИ артерий и вен нижних конечностей, почечных артерий, вен почек и надпочечников, органов брюшной полости и почек – патологии не выявлено. ЭХО-КГ – выявлен аортальный порок с кальцинозом, явлениями недостаточности и регургитацией в полость левого желудочка 2 степени, а также минимальная митральная регургитация 1 ст. Данных за вегетации и миксоматозную дегенерацию не получено. Электрэнцефалография - истинной эпилептиформной активности не получено.

Осмотрена специалистами: офтальмолог - гипертензивная ангиопатия сетчатки и амблиопия обоих глаз с остротой зрения: VOD 0,4, VOS 0,5; ревматолог (к.м.н. Евстигнеева Л.П.) – подтвердил редкий случай первичного серонегативного антифосфолипидного синдрома; нефролог - хроническая болезнь почек II ст., вазоренальная артериальная гипертензия, возможно вследствие тромбоцитарной микроангиопатии; кардиохирург - хирургической коррекции не требуется.

Проведён курс лечения: винпоцетин, пентоксифиллин, церебролизин, магния сульфат. С целью профилактики дальнейших тромбоцитарных осложнений был на-

значен варфарин в стартовой дозе 2,5 мг в сутки, затем с постепенным повышением дозы. МНО при выписке составило 1,45 у.е., что не достигло терапевтического диапазона, рекомендована дальнейшая титрация дозы по месту жительства под лабораторным контролем МНО и врачебным наблюдением. За время лечения отмечался полный регресс головных болей, нормализация ночного сна, улучшение настроения, улучшение когнитивных функций, речи, письма.

Таким образом, в рамках госпитализации в неврологическое отделение СОКБ № 1, был проведён дифференциальный диагноз между прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, подостром склерозирующим энцефалитом, первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом.

Выводы

В результате - сочетание уникальной комбинации триады симптомов: ретикулярное ливедо, артериальная гипертензия, рецидивирующие ишемические атаки в дополнение к отягощённому акушерскому анамнезу, наличие тяжелого синдрома Рейно, мигренозных цефалгий, на фоне отрицательных серологических тестов на маркеры антифосфолипидного синдрома и других ревматических заболеваний позволили нам выставить диагноз: Первичный, серонегативный антифосфолипидный синдром с клинической манифестацией в виде синдрома Снеддона, рецидивирующими транзиторными ишемическими атаками и ишемическими инфарктами преимущественно на границе сосудистых бассейнов и в правой ВСА с исходами в виде двусторонних обширных кистозно-глиозных изменений в гемисферах больших полушарий, преимущественно справа, синдромом рефлекторной тетрапирамидной недостаточности, больше слева, выраженными когнитивными нарушениями (гипомнезией, апраксией), эмоциональными расстройствами, лёгким дефицитом самообслуживания. ■

Дмитриев А.В., Грамовая Н.П., ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, Волкова Л.И. - д.м.н. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Дмитриев Алексей Владимирович, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, неврологическое отделение, тел. 8-903-080-75-87, e-mail: elik2130@rambler.ru

Литература:

1. Калашикова Л.А. Синдром Снеддона. Российский медицинский журнал, Медицина, № 4, 2001, С.27-31
2. Caplan LR. Ed. Sneddon's Syndrome. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA: 2009:411-412
3. Калашикова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медпарна, 2003. 256 с.
4. Пономарев Е. Я., Пономарев В. В. Неврологические маски первичного антифосфолипидного синдрома // Неврол. журн. - 2007. - №4.
5. Bottin L, Frances C, de Zuttere D, et al. Strokes in Sneddon syndrome without antiphospholipid antibodies. Ann Neurol. 2015; 77:817-829
6. Кирпиченко Л. Н. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. - Мед. новости - 2006. - № 5.