

Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_15-29
EDN: PIPLTS**РЕДКАЯ АНГИОПАТИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: СИНДРОМ И БОЛЕЗНЬ СНЕДДОНА**А. К. Грузманов , С. О. Мазуренко 

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

 Мазуренко Сергей Олегович — dr_mazurenko@mail.ru

Синдром Снеддона — редкое, прогрессирующее заболевание, поражающее относительно молодых людей, преимущественно женского пола и проявляющееся двумя основными симптомами: сетчатое ливедо и повторные инфаркты головного мозга. Впервые описанный в 1965 году английским дерматологом Ian Bruce Sneddon, синдром, названный в его честь, объединяет гетерогенную группу заболеваний с различным патогенезом и сходными клиническими проявлениями. Кожные проявления заболевания в виде сетчатого ливедо носят доброкачественный характер, цереброваскулярные проявления сводятся к повторным инфарктам головного мозга, прогрессирующей деменции и могут приводить к гибели пациентов. В обзоре литературы описаны основные представления об этиологии, патогенезе первичной и вторичных форм синдрома Снеддона, предложена концепция болезни Снеддона для описания первичных форм синдрома. В статье приведены фотографии пациенток из клинической практики авторов статьи. Также в обзоре описаны методы диагностики, дифференциальной диагностики заболевания и рекомендуемые методы лечения, которое основывается на устранении дополнительных факторов риска повреждения сосудов и формирования тромбозов, контроле артериального давления, липидного и углеводного обмена, а также назначении антикоагулянтной и дезагрегантной терапии. Применение противовоспалительной или иммуносупрессивной терапии остается спорным. Основная цель лечения — профилактика органического повреждения головного мозга и нервно-психических осложнений. К сожалению, нейропсихиатрический прогноз синдрома Снеддона относительно плохой с развитием нарушения памяти, концентрации внимания и зрительно-пространственных навыков. В исключительных случаях прогрессирование заболевания может приводить к смерти.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Снеддона, ишемический инсульт, сетчатое ливедо, деменция.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Грузманов А.К., Мазуренко С.О. Редкая ангиопатия с поражением кожных покровов и центральной нервной системы: синдром и болезнь Снеддона // *Juvenis scientia*. 2022. Том 8. № 6. С. 15-29. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_15-29. EDN: PIPLTS.

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_15-29

EDN: PIPLTS

A RARE ANGIOPATHY WITH LESIONS OF THE SKIN AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM: SNEDDON SYNDROME AND DISEASE**A. K. Gruzmanov** , **S. O. Mazurenko** 

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

 Mazurenko Sergey — dr_mazurenko@mail.ru

Sneddon syndrome is a rare, progressive disease that affects relatively young people, mainly female, and manifests itself in two main symptoms: livedo reticularis and recurrent cerebral infarctions. First described in 1965 by the English dermatologist Ian Bruce Sneddon, the syndrome named in his honor unites a heterogeneous group of diseases with different pathogenesis and similar clinical manifestations. Skin manifestations of the disease in the form of reticular livedo are benign, cerebrovascular manifestations are reduced to repeated cerebral infarctions, progressive dementia and can lead to the death of patients. The literature review describes the basic concepts of the etiology, pathogenesis of primary and secondary forms of Sneddon syndrome, and proposes the concept of Sneddon's disease to describe the primary forms of the syndrome. The article contains photographs of patients from the clinical practice of the authors of the article. The review also describes methods of diagnosis and differential diagnosis of the disease and recommended methods of treatment, which is based on the elimination of additional risk factors for vascular damage and thrombosis, blood pressure control, lipid and carbohydrate metabolism, as well as the appointment of anticoagulant and disaggregant therapy. The use of anti-inflammatory or immunosuppressive therapy remains controversial. The main goal of treatment is the prevention of organic brain damage and neuropsychiatric complications. Unfortunately, the neuropsychiatric prognosis of Sneddon syndrome is relatively poor with the development of impaired memory, concentration, and visual-spatial skills. In exceptional cases, the progression of the disease can lead to death.

KEYWORDS: Sneddon syndrome, ischemic stroke, livedo reticularis, dementia.**FOR CITATION:** Gruzmanov AK, Mazurenko SO. A rare angiopathy with lesions of the skin and central nervous system: Sneddon syndrome and disease. *Juvenis scientia*. 2022;8(6):15-29. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_6_15-29.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Сосудистые заболевания головного мозга — одна из наиболее значимых проблем современной медицины и общества. Старение населения планеты, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни остаются основными причинами поражения сосудов, приводящих к нарушению мозгового кровообращения [1, 2]. Между тем клиницистам приходится сталкиваться с острыми нарушениями мозгового кровообращения и у лиц относительно молодого возраста, не всегда вписывающихся в стандартные группы риска развития ишемического инсульта [3]. Такие пациенты обычно требуют более углубленного анализа причин сосудистых поражений, приведших к мозговой катастрофе. К числу таких причин могут относиться не выявленные системные васкулиты и ангиопатии [4]. Васкулиты — это специфическое воспаление стенки кровеносных сосудов, которое может поражать любой орган и систему органов человека, включая кожу и центральную нервную систему [5]. Многие из этих заболеваний встречаются очень редко, что объясняет трудности в их диагностике и выборе правильной терапии [4]. К таким редким заболеваниям можно отнести синдром Снеддона, характеризующийся двумя обязательными проявлениями [6]:

- 1) поражением кожи в виде распространенного *livedo reticularis*
- 2) цереброваскулярными нарушениями

В 1965 году английский дерматолог Ian Bruce Sneddon (1915–1987) описал 6 клинических случаев пациентов, у которых отмечалось сочетание сетчатого ливедо и множественных инфарктов головного мозга [7]. С тех пор в научной литературе последовало описание как спорадических, так и семейных случаев сочетания сетчатого ливедо и поражения сосудов центральной нервной системы, осложненного инфарктами головного мозга [8–10]. При этом в англоязычной литературе обнаружилось расхождение в описании кожных симптомов. Оригинально I. B. Sneddon кожные симптомы описал как *livedo reticularis* [7] (лат. *livedo* — синяк; *reticularis* — сетчатый), в последующем большинство авторов стали описывать харак-

терные симптомы синдрома как *livedo racemosa* (лат. *racemosa* — гроздевидный, древовидный). Во избежание путаницы в статье мы сохранили оригинальное русское название симптома — сетчатое ливедо.

В 1997 г. Schellong et al. предприняли попытку разделить гетерогенную группу синдрома Снеддона на первичную форму, когда причину сетчатого ливедо и цереброваскулярных нарушений найти не удается, и вторичную, когда определяется потенциальная причина окклюзии сосудов. Предлагалось выделять 3 формы синдрома Снеддона [11]:

- 1) Первичный — без установленной причины окклюзии сосудов
- 2) Аутоиммунный — с антифосфолипидными антителами или коморбидный с системной красной волчанкой
- 3) Тромбофилический — при других тромбофилических состояниях

Следующим значимым исследованием стала работа Frances et al. в 1999 году [8]. Выполнено сравнение двух групп пациентов с синдромом Снеддона. Первая включала 27 пациентов без антифосфолипидных антител, вторая — 19 больных с антителами в крови. Был найден ряд различий между этими группами, доказывающий нозологическую гетерогенность синдрома Снеддона. Как следствие, был предложен другой вариант классификации [8]:

- 1) Идиопатический синдром Снеддона
- 2) Антифосфолипидный синдром, ассоциированный с синдромом Снеддона
- 3) Системная красная волчанка, ассоциированная с синдромом Снеддона

Учитывая последние достижения в изучении молекулярно-генетической основы синдрома Снеддона, открытие мутации в гене CECR1 (cat eye chromosome region 1), кодирующей ADA2 (Adenosine Deaminase 2) [12, 13], можно обсуждать концепцию нового варианта классификации:

- 1) **Болезнь Снеддона** (первичная форма, наследственная форма, семейная форма) — генетическое заболевание, вызванное мутацией в гене CECR1, передающееся аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и вариательной экспрессивностью.

2) **Синдром Снеддона** (вторичная форма) — вторичное состояние, ассоциированное с антифосфолипидным синдромом, системной красной волчанкой и другими заболеваниями, приводящими к тромбозу.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным Zelger et al., заболеваемость синдромом Снеддона составляет 4 случая на миллион населения в год. Показатель смертности составил 9,5% за период наблюдения в 6 лет [14]. Стоит отметить, что в исследовании Zelger были проанализированы пациенты с гистологически подтвержденным облитерирующим поражением сосудов без антифосфолипидных антител в крови. Таким образом, данные цифры в первую очередь указывают на заболеваемость и смертность наследственной формы синдрома Снеддона. Согласно многочисленным исследованиям такое состояние как синдром Снеддона чаще встречалось у женщин. Средний возраст постановки диагноза составил 36 лет (таблица 1) [7, 8, 14–19]. При этом первые симптомы заболевания могут быть обнаружены значительно раньше, в возрасте 20–25 лет [15, 17].

Однако важно понимать, что здесь статистические и эпидемиологические данные были получены для гетерогенной группы пациентов с синдромом Снеддона, куда входили не только больные с наследственной формой синдрома Снеддона, но

и пациенты с сетчатым ливедо и цереброваскулярными нарушениями на фоне антифосфолипидного синдрома или системной красной волчанки. Данные патологии более характерны для молодых женщин. Поэтому распределение по полу и возрасту для семейной формы синдрома Снеддона может отличаться от приведенных данных. Тем не менее, исследование Frances et al. не показало статистически значимых различий по полу и возрасту манифестации заболевания среди групп больных синдромом Снеддона с антифосфолипидными антителами и без них [8].

ЭТИОЛОГИЯ

Долгие годы этиология синдрома Снеддона оставалась неизвестной. Выдвигалась гипотеза об аутоиммунно-воспалительной природе заболевания. Zelger et al. в 1993 году провели крупное исследование 21 пациента с гистологически подтвержденным диагнозом синдрома Снеддона [14]. Биопсия сосудов выявила воспалительные изменения по типу эндотелита артерий мелкого и среднего калибра, а также выраженную субэндотелиальную пролиферацию и фиброз [14]. Ряд исследователей классифицировали синдром Снеддона как подвид антифосфолипидного синдрома. В 1991 году группа исследователей под руководством Е. Л. Калашниковой проанализировали группу из 41 пациента — у большинства пациентов с синдромом Снеддона в крови обнаруживаются

Таблица 1

Статистические показатели наиболее значимых исследований

Автор	Год	Количество пациентов	Женщины	Мужчины	Средний возраст постановки диагноза, лет
Sneddon [7]	1965	6	5	1	39
Rebollo [15]	1983	8	7	1	46
Калашникова [16]	1991	41	31	10	38
Zelger [14]	1993	21	18	3	37
Stockhammer [17]	1993	17	15	2	31
Frances [8]	1999	46	34	12	27
Mascarenhas [19]	2003	3	0	3	35
Boesch [18]	2003	13	12	1	34
Итого		155	122	33	35,9±5,7

антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт — 25% и антикардиолипидные антитела — 22%), лишь у 6 пациентов не было обнаружено ни тех, ни других антител [16]. Mascarenhas et al. в 2003 г. описали случай семейной формы синдрома Снеддона у трех португальских братьев, у которых наблюдалось сетчатое ливедо и множественные инсульты в молодом возрасте [19]. У этих братьев в 2014 г. Bras et al. идентифицировали мутацию в гене CECR1. После этого открытия была доказана генетическая основа семейных форм синдрома Снеддона [13]. Ген CECR1 (cat eye syndrome chromosome region, candidate 1 gene) локализуется на длинном плече 22 хромосомы (22q11.2) и кодирует белок ADA2 (аденозиндезаминаза 2). ADA2 — фермент, участвующий в процессе деградации внеклеточного аденозина, сигнальной молекулы, участвующей в регуляции многих клеточных процессов. Помимо этого, ADA2 выступает в качестве ростового фактора для дифференцировки и развития клеток иммунной системы и эндотелиоцитов [20, 21]. Мутации в гене CECR1 на данный момент также ассоциируют с другим заболеванием артерий мелкого и среднего калибра — узелковым полиартериитом [12, 22].

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Большинство случаев синдрома Снеддона являются спорадическими, тем не менее встречаются и редкие семейные формы. В 1983 году Rebollo et al. описали три семьи [15], в 1986 Scott и Boyle доложили о брате и сестре [23], в 1994 Pettee et al. выявили синдром Снеддона у двух братьев [24], в 1995 году Lossos et al. доложили еще об одной семье [25], в 1996 году Rehmany et al. описали двух пациентов из одной семьи [26]. При этом тип наследования в разных клинических случаях был разный: аутосомно-доминантный у Rebollo, Scott и Boyle, Lossosa [15, 23, 25] и аутосомно-рецессивный у Pettee, Rehmany [24, 26]. Стоит отметить, что в исследовании Pettee у сиблингов [24], страдающих синдромом Снеддона, были обнаружены антифосфолипидные антитела, что ставит под вопрос наличие у них наследственной формы синдрома Снеддона, а не антифосфолипидного синдрома, проявившегося сразу у обоих

братьев. Аутоиммунные болезни не являются наследственными, однако наблюдается определенная генетическая предрасположенность к этим заболеваниям, что объясняет повышенный риск возникновения аналогичных аутоиммунных заболеваний у родственников. Большой вклад в изучение наследственной формы синдрома Снеддона внесла работа Mascarenhas et al. (2003) [19]. Была описана португальская семья, в которой из 9 детей у 6 наблюдалось сетчатое ливедо. Также сетчатое ливедо было отмечено у дяди и тети по материнской линии. У трех братьев сетчатое ливедо сочеталось с цереброваскулярными нарушениями. Тип наследования был определен как аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [19]. Выявленная у них мутация в гене CECR1 стала генетическим обоснованием существования семейных форм синдрома Снеддона [13].

ПАТОГЕНЕЗ

Несмотря на ряд исследований, подробно описывающих патоморфологические изменения сосудов при синдроме Снеддона [14, 27], точный патогенез первичного синдрома (болезни) Снеддона остается малоизученным. До сих пор обсуждается вопрос о роли воспалительного компонента в развитии данной патологии. Некоторые исследователи полагают, что воспаление характерно для ранних стадий заболевания [10, 19, 24, 27, 28], другие классифицируют первичный синдром Снеддона как невоспалительную облитерирующую артериопатию [13, 15]. Низкая эффективность иммуносупрессивной терапии при болезни Снеддона может служить косвенным доказательством отсутствия иммунопатологических механизмов в основе поражения сосудов [29]. Так или иначе, ключевые изменения, приводящие к окклюзии сосудов и обеспечивающие всю полноту клинической картины — это клеточная пролиферация и фиброз [27]. При попытке дифференциации синдрома и болезни Снеддона можно предположить, что у синдрома и болезни будут различные патогенетические механизмы. В случае болезни — это сбой в синтезе фермента ADA2, нарушение дифференцировки и развития клеток иммунной системы

и эндотелия, возможно локальное развитие воспаления, повреждение эндотелия, избыточная компенсаторная пролиферация интимы сосудов, гладкомышечных клеток и соединительной ткани [12, 27]. Все это будет приводить к постепенной окклюзии просвета сосудов. В случае синдрома — присутствие аутоантител (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину), нарушение естественных механизмов регуляции гемостаза (увеличение экспрессии тканевого тромбoplastина, снижение активности протеина С, ингибирование фибринолиза, связывание с $\beta 2$ -гликопротеином и т.д.), тромбообразование [30]. Для этого механизма характерно более быстрое развитие окклюзии сосуда, причем может наблюдаться нарушение проходимости не только артерий, но и вен. Дополнительным доказательством разности патогенетических механизмов при болезни и синдроме Снеддона может служить исследование Frances: 1-я группа (27 пациентов) без антифосфолипидных антител, 2-я группа — (19 пациентов) с антителами. Во второй группе пациентов отмечалась тромбоцитопения, указывающая на активный процесс тромбообразования. Также дезагрегантная терапия показала большую эффективность по сравнению с первой группой, что также может свидетельствовать в пользу вовлечения тромбоцитов в патологический процесс [8].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

1. Сетчатое ливедо

Распространенное сетчатое ливедо является наиболее наглядным и одним из двух обязательных для постановки диагноза симптомом синдрома Снеддона.

Сетчатое ливедо представляет собой стойкие, синеватые, ветвящейся формы пятна на коже, представляющие собой расширенные венулы, наполненные деоксигенированной кровью, сформировавшиеся в результате нарушения кровообращения в дерме из-за спазма или окклюзии артерий (рисунок 1). Сетчатое ливедо может локализоваться на нижних конечностях (95–100%), туловище (84–89%), ягодицах (68–74%), верхних конечностях (53–59%) или лице (15–16%). Появление сетчатого ливедо на коже у пациентов с син-

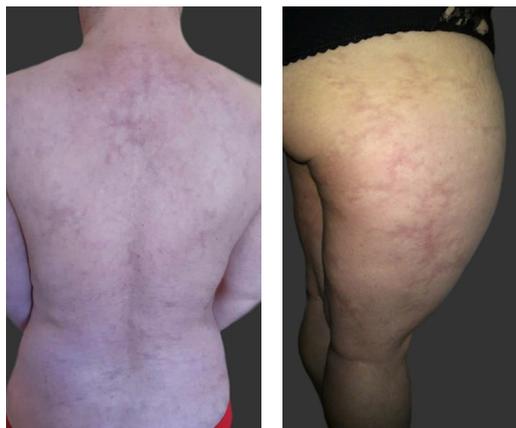


Рисунок 1. Сетчатое ливедо. Пациентки с вторичным на фоне системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома (левый рисунок) и первичным синдромом Снеддона (правый рисунок).

дромом Снеддона, как правило, является первым признаком заболевания и предшествует серьезным нарушениям мозгового кровообращения на несколько лет [14, 16]. В редких случаях ливедо появляется после возникновения неврологической симптоматики [31].

2. Цереброваскулярные нарушения.

Вторым обязательным условием для постановки диагноза синдрома Снеддона является наличие у пациента цереброваскулярных нарушений (рисунок 2). Очень часто диагноз ставится после перенесенного ишемического инсульта. Как правило, это малые инсульты лакунарного подтипа. Но даже они больше характерны для вторичной формы синдрома Снеддона, то есть для пациентов с антифосфолипидными антителами или другими тромбофилическими состояниями, где ключевым звеном патогенеза будет тромбообразование, а не постепенная облитерация просвета сосуда, как в случае с первичной формой синдром Снеддона.

Так в исследовании Voesch et al., за 6 лет наблюдения у 13 пациентов с болезнью Снеддона не было ни одного ишемического инсульта, при этом частота транзиторных ишемических атак в год варьировала от 2 до 20 (в среднем 4 в год) [18]. У 60–77% пациентов с синдромом Снеддона наблюдается постепенное снижение когнитивных функ-



Рисунок 2. Компьютерная томография головного мозга пациентки 34 лет с первичным синдромом (болезнью) Снеддона с множественными очагами ишемического инсульта.

ций и психические нарушения [14, 18]. Это может быть объяснено множественными церебральны-

ми инфарктами [18, 24]. Тем не менее, пациенты с синдромом Снеддона могут демонстрировать проявления деменции и без предшествующих случаев острого нарушения мозгового кровообращения [23, 32, 33]. Внутримозговые, внутривентрикулярные и субарахноидальные кровоизлияния не характерны для данного состояния, однако и геморрагические инсульты могут встречаться у пациентов с синдромом Снеддона. В первую очередь это характерно для семейных форм заболевания [19]. Самыми частыми неврологическими жалобами у пациентов с синдромом Снеддона являются головная боль (62–85%) и головокружение (54–62%) [18]. 21–50% больных с синдромом Снеддона имеют признаки мигрени [34, 35].

Эти неспецифические симптомы в большинстве случаев предшествуют появлению сетчатого ливедо и серьезных неврологических изменений [14]. В литературе также были описаны экстрапирамидные расстройства в виде хореи или тремора в качестве манифестации синдрома Снеддона [36], а также поражение черепно-мозговых нервов [37].

3. Другие симптомы (таблица 2).

Приблизительно у 57–70% больных наблюдается сниженный уровень клиренса креатинина. Таким

Таблица 2

Основные клинические проявления синдрома Снеддона

Симптом	Частота
Сетчатое ливедо	100%
Цереброваскулярные нарушения	100%
Снижение когнитивных функций, психические изменения	60–77%
Головная боль	62–85%
Головокружение	54–62%
Мигрень	21–50%
Снижение скорости клубочковой фильтрации	57–70%
Артериальная гипертензия	15–65%
Пролапс митрального клапана	41–61%
Экстрапирамидные расстройства	Редко
Поражения черепно-мозговых нервов	Редко
Геморрагические инсульты	Редко
Нарушения зрения	Редко

образом, предполагается вовлечение почек в патологический процесс [38, 39]. Среди других проявлений синдрома Снеддона у части пациентов (15–65%) отмечалась артериальная гипертензия [18]. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения вопроса этиологии артериальной гипертензии у пациентов с синдромом Снеддона. На данный момент неизвестно, является ли гипертензия у этих пациентов следствием поражения почек или исходом ремоделирования пораженных периферических артерий.

У 41–61% пациентов были описаны поражения клапанов сердца в виде пролапса митрального клапана. При этом частота поражений клапанов была значительно выше в группе пациентов с антифосфолипидными антителами [8, 16]. Наконец были зафиксированы офтальмологические осложнения при синдроме Снеддона, проявляющиеся тромбозами центральной артерии и вен сетчатки [26, 40, 41].

ДИАГНОСТИКА

Распространенное сетчатое ливедо и проявления цереброваскулярных нарушений — обязательные диагностические критерии синдрома Снеддона [7]. Целью расширенного лабораторного исследования является проведение дифференциальной диагностики со сходными состояниями, нарушающими кровоснабжение тканей и органов на уровне артерий мелкого и среднего калибра [4], а также поиск возможной причины вторичной формы синдрома Снеддона [17, 19]. Обязательным является проведение клинического анализа крови и определение уровня тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ. Любому пациенту с подозрением на синдром Снеддона должны быть выполнены биохимические лабораторные тесты на основные маркеры системных аутоиммунных заболеваний (волчаночный антикоагулянт, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину, антикардиолипиновые антитела, антитела к двуцепочечной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, криоглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, фрагменты комплемента (С3, С4)) [4, 15, 17]. Для исключения тромбофилий показано исследование уровня антитромбина III, протеина С и протеина S, гомоцистеина, фак-

тора V (Лейден), MTHFR, G20210A [42]. Основная задача методов инструментальной диагностики — выявить неспецифические изменения головного мозга и сосудов кожи, которые могут подтвердить клиническую картину синдрома Снеддона [17]. Среди методов нейровизуализации обязательным является выполнение МРТ или КТ головного мозга, на которых могут быть выявлены множественные малые очаги постшемических изменений и кортикальная атрофия [17, 18]. Учитывая лучшую разрешающую способность при оценке состояния коры головного мозга, МРТ является более предпочтительным методом [17]. Мозговые кровоизлияния не характерны для синдрома Снеддона. Тем не менее, некоторые авторы обращают внимание на микрокровоизлияния, найденные на МРТ, которые в большей степени характерны для семейных форм синдрома Снеддона и могут быть маркером повышенного риска геморрагического инсульта в дальнейшем [43, 44].

Ангиография головного мозга находит нарушения в 49–75% случаев. Как правило, они заключаются в облитерации интракраниальных сосудов с их стенозированием и окклюзией [45, 46]. Другими находками при ангиографии могут быть артерио-венозные мальформации, развитая сеть коллатералей [24, 47].

Биопсия кожи при синдроме Снеддона может выявить окклюзию артерий с компенсаторным расширением венул, заполненных деоксигенированной кровью, которые клинически будут проявляться в виде ливедо. На ранних стадиях патологии могут быть обнаружены минимальные признаки воспаления сосудистой стенки [14, 17, 27]. Основные же гистологические находки заключаются в клеточной пролиферации и разрастании соединительной ткани [27]. К сожалению, биопсия кожи не всегда выявляет характерные изменения. Чувствительность метода возрастает при взятии двух образцов биоптата с 27% до 53% и достигает 80% при взятии трех образцов [48]. При подозрении на генетическую форму синдрома Снеддона может быть проведено молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене *CECR1* [13].

Таким образом, диагноз синдрома Снеддона — относительно простой клинический диагноз, осно-

ванный на сочетании у пациента сетчатого ливедо и неврологической симптоматики, вызванной цереброваскулярными нарушениями. Следующим обязательным диагностическим этапом должно быть определение формы синдрома: первичная (болезнь Снеддона) или вторичная. Это имеет ключевое значение для дальнейшего подбора оптимальной тактики ведения пациентов. Антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка являются заболеваниями, ассоциированными с вторичной формой синдрома Снеддона, и должны быть исключены или подтверждены в первую очередь.

Постановка диагноза болезни Снеддона представляет собой значительно более сложную задачу. Молекулярно-генетическое исследование на выявление мутации в гене CECR1 не является рутинным лабораторным анализом, поэтому его проведение в большинстве случаев невозможно. Ряд клинических признаков может помочь заподозрить наследственную форму синдрома Снеддона.

1) Семейный анамнез: наличие родственников, страдающих сетчатым ливедо или нарушениями мозгового кровообращения в относительно молодом возрасте. Однако сложный характер наследования не всегда позволяет обнаружить семейные закономерности, особенно в малочисленных семьях.

2) Определенные особенности клинической картины: более выраженное сетчатое ливедо, более медленное прогрессирование заболевания, выход на первый план симптомов хронической недостаточности мозгового кровообращения с неуклонным снижением когнитивных функций, а не очаговой неврологической симптоматики или геморрагических инсультов.

3) Отсутствие антифосфолипидных антител и других маркеров системных заболеваний.

4) Отсутствие тромбоцитопении.

5) Отсутствие поражений клапанов сердца (миксоматоз митрального клапана, митральная регургитация).

6) На МРТ головного мозга: большое количество маленьких очагов постишемических изменений, кортикальная атрофия, следы микрокровоизлияний, отсутствие выраженных ангиографических

аномалий, за исключением уменьшения просвета сосудов.

7) При биопсии сосудов кожи: уменьшение просвета сосуда за счет эндотелиальной пролиферации, пролиферации гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы, при этом отсутствие выраженного воспаления сосудистой стенки и тромбов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика синдрома Снеддона в первую очередь должна проводиться с патологиями, которые могут проявляться сочетанием сетчатого ливедо и различных неврологических симптомов [49].

1. Синдром Ван Лохейзен (*Cutis marmorata telangiectatica congenita*).

Редкое врожденное сосудистое заболевание, характеризующийся комплексным поражением кожи в виде сетчатого ливедо, телеангиоэктазий, флеш-эктазий, часто с участками изъязвлений и атрофии кожи. Синдром нередко сопровождается пороками развития и неврологическими нарушениями [50]. Заболевание имеет доброкачественный характер. У подавляющего большинства больных поражения кожи имеют ограниченный характер. С возрастом происходит улучшение состояния, в некоторых случаях вплоть до полного разрешения [51, 52].

2. Синдром Ван-Богарта-Диври (*Van Bogaert-Divry*).

Редкий наследственный синдром из группы ангиоматозов, характеризующийся распространенным ливедо и неврологическими нарушениями (эпилепсия, деменция и т.д.), наиболее трудное для дифференциальной диагностики с синдромом Снеддона заболевание [49, 53]. Для данного синдрома характерны раннее начало клинических проявлений, более частое поражение мужчин и церебральный ангиоматоз, который может быть обнаружен при помощи ангиографии головного мозга [53]. Но ангиоматоз не является патогномичным для какого-либо конкретного заболевания и был описан в многочисленных синдромах, включая синдромы Кобба (Cobb) и Клиппеля-Треноне (Klippel-Trenaunay) [54, 55]. Поэтому ряд исследова-

дователей рассматривают синдром Ван-Богарта-Диври как ювенильное проявление синдрома Снеддона [45].

3. Церебральный облитерирующий тромбангиит.

Облитерирующий тромбангиит Бюргера — аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно артерии нижних конечностей. Тем не менее, Rai et al. описали случаи поражения мозговых артерий при данной патологии. По их данным, около 2% больных тромбангиитом Бюргера имеют цереброваскулярные осложнения [56]. Существуют также примеры изолированного поражения сосудов головного мозга (болезнь Спатца-Линденберга) [57]. Выделяют две формы церебрального облитерирующего тромбангиита: первая затрагивает крупные артерии и приводит к рецидивирующим тяжелым инсультам, вторая затрагивает артерии мелкого и среднего калибра, и в этом случае может формироваться деменция в относительно молодом возрасте без выраженного моторного дефицита, что напоминает характер неврологических поражений при болезни Снеддона [56]. Ключевыми диагностическими критериями, позволяющими дифференцировать облитерирующий тромбангиит от синдрома Снеддона, являются стойкая связь с курением, поражение артерий большого диаметра, проявления ишемии конечностей. Биопсия сосудов, находящихся в острой фазе повреждения, демонстрирует другой, по сравнению с болезнью Снеддона, характер облитерации, заключающийся в выраженном эндартериите и наличии тромбов [58].

4. Аутоиммунные васкулиты, поражающие артерии среднего и мелкого калибра.

Аутоиммунные васкулиты — гетерогенная группа системных заболеваний, общим морфологическим признаком которых является воспалительное поражение сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от активности процесса, диаметра пораженных сосудов, а также их локализации [4]. Целый ряд признаков позволяет провести дифференциальную диагностику с синдромом Снеддона. В первую очередь — системность поражений — помимо кожи и центральной нервной системы часто повреждаются почки, легкие, сердце, желу-

дочно-кишечный тракт, периферическая нервная система и т.д. Кожные проявления могут не ограничиваться сетчатым ливедо. При осмотре у пациентов могут быть обнаружены пурпура, участки некроза, узелки по ходу сосудов. В большинстве случаев у больных с системными васкулитами присутствуют признаки протекающего системного воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ и С-реактивного белка). Могут быть выявлены специфические маркеры (АНЦА, криоглобулины, сниженный уровень С3- и С4-фрагментов комплемента, маркеры инфекций, ассоциированных с некоторыми системными васкулитами (гепатит С и В)). При биопсии сосудов определяются признаки васкулита с массивной инфильтрацией, гранулемами, зонами некроза [4, 49].

5. Холестериновая эмболия.

Холестериновая эмболия — синдром, возникающий в результате закупорки кристаллами холестерина периферических артерий вследствие разрушения крупной атеросклеротической бляшки аорты или других крупных сосудов. Холестериновая эмболия часто является осложнением различных сосудистых манипуляций [49]. Основные клинические проявления — острое повреждение почек, сетчатое ливедо нижних конечностей, цианоз пальцев стоп, гангрены, язвы, тромбозы артерий головного мозга, мезентериальных артерий, артерий сетчатки и т.д. В отличие от синдрома Снеддона, лабораторные данные демонстрируют признаки системного воспаления и эозинофилию. При исследовании глазного дна могут быть выявлены холестериновые эмболы — бляшки Холенхорста [59].

6. Амантадин-индуцированное ливедо.

Амантадин — препарат из группы дофаминомиметиков. Обладает противопаркинсоническим и противовирусным эффектами. Стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо, увеличивает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору. Противовирусное действие связано со способностью препарата блокировать проникновение вируса гриппа А в клетки. В 1971 году было впервые описано сетчатое ливедо как побочный эффект терапии амантадином. Механизм

формирования данного состояния до конца не изучен. Предполагается, что амантадин вызывает истощение депо катехоламинов терминальных аксонов периферических нервов и таким образом вызывает спазм сосудов [60]. Сетчатое ливедо, в основном, локализуется на нижних конечностях. Сохраняется долгое время, даже после отмены препарата. Протекает благоприятно, без каких-либо жалоб и осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ

На данный момент не решена проблема подбора оптимальной схемы ведения и терапии пациентов с синдромом Снеддона. Очевидно, что пациенты с вторичной формой синдрома должны получать лечение по алгоритмам терапии основного заболевания. В терапии пациентов с болезнью Снеддона упор должен быть сделан на профилактику возникновения эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения и торможение прогрессирования сосудистой деменции. Немедикаментозное лечение базируется на нивелировании общих факторов риска тромбозов, таких как курение, прием комбинированных пероральных контрацептивов и т.д. [14]. Одновременно с этим должно быть уделено внимание коррекции общих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как уровень артериального давления, уровень холестерина и глюкозы крови, масса тела, гиподинамия и т.д. [61]. В качестве профилактики серьезных тромботических осложнений пациентам с синдромом Снеддона показана антитромботическая терапия. Антикоагулянтная терапия показала свою эффективность как у пациентов с антифосфолипидными антителами, так и у пациентов без них [30]. Дезагрегантная терапия может быть рекомендована больным с антифосфолипидными антителами, но показатель эффективности закономерно ниже, чем при проведении антикоагулянтной терапии. Пациентам без антифосфолипидных антител дезагрегантная терапия показана только при противопоказаниях к проведению антикоагулянтной [8]. Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия позволяет существенно снизить риск повторных нарушений мозгового кровообращения и, соответственно, улучшить прогноз в отношении

здоровья пациентов [62]. При развитии ишемического инсульта у пациентов с синдромом Снеддона может быть проведена тромболитическая терапия в пределах терапевтического окна [63]. Некоторые авторы рекомендуют использовать тройную терапию синдрома Снеддона. В этом случае к антитромботической терапии добавляются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и препараты простагландина E1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента тормозят ангиотензин-II-зависимую пролиферацию эндотелия сосудов, препараты простагландина улучшают микроциркуляцию в тканях [49]. Нифедипин может уменьшить кожные проявления синдрома Снеддона, но не препятствует развитию цереброваскулярных осложнений [14]. Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн) продемонстрировала низкую эффективность в случае болезни Снеддона [61]. Тем не менее, одно исследование показало улучшение неврологической и когнитивной симптоматики у пациента после восьмимесячного внутривенного введения циклофосфамида [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Снеддона — редкое, медленно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно женщин молодого возраста, приводящее больных к тяжелой инвалидности и даже смерти. Несмотря на очевидную симптоматику, синдром Снеддона, как любое редкое заболевание, создает значительные трудности в ранней диагностике и, соответственно, в своевременном назначении адекватной терапии. Как показывает накопленный опыт в лечении синдрома и болезни Снеддона, наибольшей эффективности можно добиться назначением антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, а также устранением таких факторов риска как курение и прием пероральных контрацептивов. В терапии вторичных форм синдрома Снеддона, помимо антиагрегантной, антикоагулянтной терапии, назначается лечение основного заболевания. Ранняя диагностика и начало терапии существенно сокращает риск повторных нарушений мозгового кровообращения и улучшает прогноз.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно между-

народным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. Lancet. **2010**;376(9735):112-123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
- Зоренко А.В., Мазуренко С.О., Грузманов А.К., и др. *Факторы риска развития ишемического инсульта – нерешенные проблемы* // Клиническая больница. **2018**. № 2(24). С. 27-30. [Zorenko AV, Mazurenko SO, Gruzmanov AK, et al. *Risk factors for ischemic stroke – unresolved problems*. Clinical Hospital. **2018**;(2):27-30. (in Russ.)]. EDN: XUEHXX
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. *Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke. **2011**;42(4):1158-1192. DOI: 10.1161/STR.0b013e31820a8364
- Мазуренко С.О. *Трудности в диагностике системных васкулитов в общей клинической практике* // Клиническая Больница. **2018**. № 2(24). С. 6-11. [Mazurenko SO. *Difficulties in the diagnosis of systemic vasculitis in general practice*. Clinical Hospital. **2018**;(2):6-11. (in Russ.)]. EDN: UUXGLS
- Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. *Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature*. Int J Low Extrem Wounds. **2018**;17(4):218-226. DOI: 10.1177/1534734618804982
- Orac A, Artenie A, Toader MP, et al. *Sneddon syndrome: rare disease or under diagnosed clinical entity? Review of the literature related to a clinical case*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. **2014**;118(3):654-660.
- Sneddon IB. *Cerebro-vascular lesions and livedo reticularis*. Br J Dermatol. **1965**;77:180-185. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14628.x
- Francès C, Papo T, Wechsler B, et al. *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, et al. *Sneddon's syndrome: clinical and laboratory analysis of 10 cases*. Acta Med Okayama. **2004**;58(2):59-65. DOI: 10.18926/AMO/32100
- 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
- Schellong SM, Weissenborn K, Niedermeyer J, et al. *Classification of Sneddon's syndrome*. Vasa. **1997**;26(3):215-221.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, 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
- Bras J, Guerreiro R, Santo GC. *Mutant ADA2 in vasculopathies*. N Engl J Med. **2014**;371(5):478-480. DOI: 10.1056/NEJMc1405506
- Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, 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
- Rebollo M, Val JF, Garijo F, et al. *Livedo reticularis and cerebrovascular lesions (Sneddon's syndrome). Clinical, radiological and pathological features in eight cases*. Brain. **1983**;106 (Pt 4):965-979. DOI: 10.1093/brain/106.4.965

16. Kalashnikova LA, Nasonov EL, Borisenko VV, et al. *Sneddon's syndrome: cardiac pathology and antiphospholipid antibodies*. Clin Exp Rheumatol. **1991**;9(4):357-361.
17. Stockhammer G, Felber SR, Zelger B, et al. *Sneddon's syndrome: diagnosis by skin biopsy and MRI in 17 patients*. Stroke. **1993**;24(5):685-690. DOI: 10.1161/01.str.24.5.685
18. Boesch SM, Plörer AL, Auer AJ, et al. *The natural course of Sneddon syndrome: clinical and magnetic resonance imaging findings in a prospective six year observation study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. **2003**;74(4):542-544. DOI: 10.1136/jnnp.74.4.542
19. Mascarenhas R, Santo G, Gonçalo M, et al. *Familial Sneddon's syndrome*. Eur J Dermatol. **2003**;13(3):283-287.
20. Zavialov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, et al. *Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages*. J Leukoc Biol. **2010**;88(2):279-290. DOI: 10.1189/jlb.1109764
21. Zavialov AV, Yu X, Spillmann D, et al. *Structural basis for the growth factor activity of human adenosine deaminase ADA2*. J Biol Chem. **2010**;285(16):12367-12377. DOI: 10.1074/jbc.M109.083527
22. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. *Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy*. N Engl J Med. **2014**;370(10):921-931. DOI: 10.1056/NEJMoa1307362
23. Scott IA, Boyle RS. *Sneddon's syndrome*. Aust N Z J Med. **1986**;16(6):799-802. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1986.tb00041.x
24. Pettee AD, Wasserman BA, Adams NL, et al. *Familial Sneddon's syndrome: clinical, hematologic, and radiographic findings in two brothers*. Neurology. **1994**;44(3 Pt 1):399-405. DOI: 10.1212/wnl.44.3_part_1.399
25. Lossos A, Ben-Hur T, Ben-Nariah Z, et al. *Familial Sneddon's syndrome*. J Neurol. **1995**;242(3):164-168. DOI: 10.1007/BF00936890
26. Rehany U, Kassif Y, Rumelt S. *Sneddon's syndrome: neuro-ophthalmologic manifestations in a possible autosomal recessive pattern*. Neurology. **1998**;51(4):1185-1187. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1185
27. Sepp N, Zelger B, Schuler G, et al. *Sneddon's syndrome — an inflammatory disorder of small arteries followed by smooth muscle proliferation. Immunohistochemical and ultrastructural evidence*. Am J Surg Pathol. **1995**;19(4):448-453. DOI: 10.1097/00000478-199504000-00006
28. Blom RJ. *Sneddon syndrome: CT, arteriography, and MR imaging*. J Comput Assist Tomogr. **1989**;13(1):119-122.
29. Flöel A, Imai T, Lohmann H, et al. *Therapy of Sneddon syndrome*. Eur Neurol. **2002**;48(3):126-132. DOI: 10.1159/000065510
30. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. *Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome*. Br J Haematol. **2012**;157(1):47-58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x
31. Marianetti M, Mina C, Marchione P, Giacomini P. *Sneddon's Syndrome presenting with topographic disorientation*. J Clin Neurosci. **2011**;18(7):980-981. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.11.027
32. Adair JC, Digre KB, Swanda RM, et al. *Sneddon's syndrome: a cause of cognitive decline in young adults*. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. **2001**;14(3):197-204.
33. Fabiani G, Martins R Filho, Koppe GL, et al. *Cognitive and psychiatric changes as first clinical presentation in Sneddon syndrome*. Dement Neuropsychol. **2018**;12(2):216-219. DOI: 10.1590/1980-57642018dn12-020016
34. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Shukairy MS. *Livedo reticularis and migraine: a marker for stroke risk?* Headache. **2002**;42(5):352-355. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2002.02106.x
35. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Gunda P, Herial NA. *Sneddon's syndrome: another migraine-stroke association?* Cephalalgia. **2006**;26(3):225-232. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01032.x
36. Da Silva AM, Rocha N, Pinto M, et al. *Tremor as the first neurological manifestation of Sneddon's syn-*

- drome. *Mov Disord.* **2005**;20(2):248-251. DOI: 10.1002/mds.20270
37. Jiménez-Gallo D, Albarrán-Planelles C, Linares-Barrios M, et al. *Sneddon syndrome presenting with unilateral third cranial nerve palsy.* *J Neuroophthalmol.* **2014**;34(1):50-52. DOI: 10.1097/WNO.0b013e3182a3060d
38. Macário F, Macário MC, Ferro A, et al. *Sneddon's syndrome: a vascular systemic disease with kidney involvement?* *Nephron.* **1997**;75(1):94-97. DOI: 10.1159/000189506
39. Ghislain L, Aydin S, Marot L, et al. *Mechanisms of kidney disease in Sneddon's syndrome: Case report and literature review.* *Clin Nephrol.* **2020**;93(4):209-214. DOI: 10.5414/CN109748
40. Song HB, Woo SJ, Jung CK, et al. *Acute central retinal artery occlusion associated with livedoid vasculopathy: a variant of Sneddon's syndrome.* *Korean J Ophthalmol.* **2013**;27(5):376-380. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.5.376
41. 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
42. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. *Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia.* *J Thromb Thrombolysis.* **2016**;41(1):154-164. DOI: 10.1007/s11239-015-1316-1
43. Llufrui S, Cervera A, Capurro S, Chamorro A. *Neurological picture. Familial Sneddon's syndrome with microbleeds in MRI.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2008**;79(8):962. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131912
44. Koennecke HC. *Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications.* *Neurology.* **2006**;66(2):165-171. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e
45. Ellie E, Julien J, Henry P, et al. *Angiomatose cortico-méningée de Divry-Van Bogaert et syndrome de Sneddon. Etude nosologique. A propos de quatre cas (Divry-Van Bogaert cortico-meningeal angiomatosis and Sneddon's syndrome. Nosological study. Apropos of 4 cases).* *Rev Neurol (Paris).* **1987**;143(12):798-805.
46. *Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group.* *Stroke.* **1990**;21(9):1268-1273. DOI: 10.1161/01.str.21.9.1268
47. Blom RJ. *Sneddon syndrome: CT, arteriography, and MR imaging.* *J Comput Assist Tomogr.* **1989**;13(1):119-122.
48. Wohlrab J, Fischer M, Wolter M, Marsch WC. *Diagnostic impact and sensitivity of skin biopsies in Sneddon's syndrome. A report of 15 cases.* *Br J Dermatol.* **2001**;145(2):285-288. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04348.x
49. Kraemer M, Linden D, Berlit P. *The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review.* *J Neurol.* **2005**;252(10):1155-1166. DOI: 10.1007/s00415-005-0967-9
50. Pehr K, Moroz B. *Cutis marmorata telangiectatica congenita: long-term follow-up, review of the literature, and report of a case in conjunction with congenital hypothyroidism.* *Pediatr Dermatol.* **1993**;10(1):6-11. DOI: 10.1111/j.1525-1470.1993.tb00002.x
51. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP. *Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 35 cases.* *Arch Dermatol.* **1999**;135(1):34-38. DOI: 10.1001/archderm.135.1.34
52. Amitai DB, Fichman S, Merlob P, et al. *Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients.* *Pediatr Dermatol.* **2000**;17(2):100-104. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2000.01723.x
53. Bersano A, Morbin M, Ciceri E, et al. *The diagnostic challenge of Divry van Bogaert and Sneddon Syndrome: Report of three cases and literature review.* *J Neurol Sci.* **2016**;364:77-83. DOI: 10.1016/j.jns.2016.03.011
54. Rusalleda J, Coscojuela P, Guardia E, DeJuan M. *General case of the day. Cerebromeningeal angiomatosis (Sneddon syndrome).* *Radiographics.* **1991**;11(5):929-931. DOI: 10.1148/radiographics.11.5.1947326
55. Stone J, Bhattacharya J, Walls TJ. *Divry-Van Bogaert syndrome in a female: relationship to Sneddon's syndrome and radiographic appearances.* *Neuroradiology.* **2001**;43(7):562-564. DOI: 10.1007/s002340000534

56. Rai M, Miyashita K, Oe H, et al. (*Multiple brain infarctions in a young patient with Buerger's disease. A case report of cerebral thromboangiitis obliterans*). Rinsho Shinkeigaku. **2004**;44(8):522-526.
57. Larner AJ, Kidd D, Elkington P, et al. *Spatz-Lindenberg disease: a rare cause of vascular dementia*. Stroke. **1999**;30(3):687-689. DOI: 10.1161/01.str.30.3.687
58. Arkkila PE. *Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*. Orphanet J Rare Dis. **2006**;1:14. DOI: 10.1186/1750-1172-1-14
59. Saric M, Kronzon I. *Cholesterol embolization syndrome*. Curr Opin Cardiol. **2011**;26(6):472-479. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32834b7fdd
60. Vollum DI, Parkes JD, Doyle D. *Livedo reticularis during amantadine treatment*. Br Med J. **1971**;2(5762):627-628. DOI: 10.1136/bmj.2.5762.627
61. Flöel A, Imai T, Lohmann H, et al. *Therapy of Sneddon syndrome*. Eur Neurol. **2002**;48(3):126-132. DOI: 10.1159/000065510
62. 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
63. Sun J, Zhang F, Gao F, et al. *Intravenous thrombolysis in Sneddon's syndrome*. J Clin Neurosci. **2012**;19(2):326-328. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.05.024
64. Hannon PM, Kuo SH, Strutt AM, et al. *Improvement of neurological symptoms and memory and emotional status in a case of seronegative Sneddon syndrome with cyclophosphamide*. Clin Neurol Neurosurg. **2010**;112(6):544-547. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.04.002

АВТОРЫ [AUTHORS]

Грузманов Андрей Константинович, ординатор
Кафедры пропедевтики внутренних болезней
Санкт-Петербургского государственного универ-
ситета; ORCID; 0000-0002-3531-0506

Guzmanov Andrey Konstantinovich, resident doctor,
Department of Propaedeutics of Internal Diseases,
Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-
0002-3531-0506

✉ Мазуренко Сергей Олегович, доктор медицин-
ских наук, заведующий Кафедрой пропедевтики
внутренних болезней Санкт-Петербургского госу-
дарственного университета; ORCID: 0000-0002-1915-
2237; email: dr_mazurenko@mail.ru

✉ Mazurenko Sergey Olegovich, Doctor of Medical
Sciences, Head of the Department of Propaedeutics
of Internal Diseases of Saint Petersburg State
University; ORCID: 0000-0002-1915-2237; email:
dr_mazurenko@mail.ru

Поступила в редакцию: 11.11.2022

Принята к печати: 28.12.2022

Опубликована: 30.12.2022