

## КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 616.514-06-008.9-07-08

### Синдром Шницлер

*Колхир П.В.<sup>1</sup>, Муравьева Е.А.<sup>2</sup>, Олисова О.Ю.<sup>2</sup>, Никитин Е.А.<sup>7</sup>, Новиков П.И.<sup>3</sup>, Моисеев В.С.<sup>4</sup>, Плиева Л.Р.<sup>5</sup>, Некрасова Т.П.<sup>6</sup>, Погорелов Д.С.<sup>8</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов Научно-исследовательского центра; <sup>2</sup>кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета; <sup>3</sup>ревматологическое отделение Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3; <sup>4</sup>кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ; <sup>5</sup>клиника кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова; <sup>6</sup>кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; <sup>7</sup>ФБГУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва; <sup>8</sup>кафедра кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону

*Уртикарные высыпания могут быть первым проявлением различных системных заболеваний. В частности, синдром Шницлер – это комплексная патология, включающая хроническую крапивницу, моноклональную IgM-гаммапатию, боли в костях и другие клинические симптомы. Мы наблюдали 3 больных (2 мужчин и 1 женщина) с такой патологией. Это первое опубликованное наблюдение синдрома Шницлер в России. Клинический диагноз синдрома Шницлер был подтвержден гистологическими и лабораторными исследованиями. Следует отметить, что у 1 больного был хороший ответ на лечение пefлоксацином и ритуксимабом, а у 2 других улучшение наступило на фоне элиминационной диеты. Кроме того, у этих двух пациентов мы наблюдали гипериммуноглобулинемию E – феномен, который не был описан у больных с синдромом Шницлер в литературе до настоящего времени.*

**Ключевые слова:** моноклональная гаммапатия; синдром Шницлер; крапивница; пefлоксацин; ритуксимаб; гипериммуноглобулинемия E; диета.

#### SCHNIZLER SYNDROME

*Kolkhir P.V.<sup>1</sup>, Muravyova E.A.<sup>2</sup>, Oliyova O.Yu.<sup>2</sup>, Nikitin E.A.<sup>6</sup>, Novikov P.I.<sup>3</sup>, Moiseev V.S.<sup>4</sup>, Plieva L.R.<sup>5</sup>, Nekrasova T.P.<sup>6</sup>, Pogorelov D.S.<sup>8</sup>*

<sup>1</sup>Research Department of Immunodependent Dermatoses, Research Center; <sup>2</sup>Department of Skin and Sexually-Transmitted Diseases, Therapeutic Faculty; <sup>3</sup>Rheumatology Department, E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Visceral and Occupational Diseases; <sup>4</sup>Department of Visceral, Occupational Diseases, and Pulmonology; <sup>5</sup>Therapeutic Department, E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Visceral and Occupational Diseases, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; <sup>6</sup>Hematology Research Center, 125167, Moscow, Russia

*Urticarial skin lesions can be the first manifestation of various systemic disorders. Schnizler syndrome (SS) is a rare systemic disease that includes chronic urticaria, monoclonal IgM-gammapathy, bone pain and other clinical presentations. In this report, we present two patients with diagnosed SS. This is the first recorded observation of the syndrome in Russia. The patients are males of the same age group (47- and 50 years old). The clinical diagnosis of SS was confirmed by histological and laboratory studies. It is of interest, that one patient had a good response to the treatment with pefloxacin and rituximab while the other experienced improvement on elimination diet. In addition, we observed hyperimmunoglobulinaemia E in one of patients with SS, the phenomenon that has not been described in world literature so far.*

**Key words:** monoclonal gammapathy; Schnizler syndrome; urticaria; pefloxacin; rituximab; hyperimmunoglobulinemia E; diet.

Синдром Шницлер (СШ) – редкое заболевание, клиническими и лабораторными проявлениями которого являются уртикарная сыпь, боль в костях, лихорадка,

гепато- и спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, лейкоцитоз, повышение СОЭ, артралгия/артрит и моноклональная IgM-гаммапатия [1]. Его относят к

#### Сведения об авторах:

*Колхир Павел Владимирович* – врач-аллерголог, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник (arthate@yandex.ru); *Муравьева Елена Александровна* – врач-дерматолог, ассистент кафедры; *Олисова Ольга Юрьевна* – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой; *Никитин Евгений Александрович* – кандидат мед. наук; *Новиков Павел Игоревич* – врач, заведующий ревматологическим отделением; *Моисеев Валентин Сергеевич* – доктор мед. наук, профессор; *Плиева Лина Ростиславовна* – кандидат мед. наук, врач, заведующая вторым кожно-венерологическим отделением; *Некрасова Татьяна Петровна* – кандидат медицинских наук, доцент; *Погорелов Дмитрий Сергеевич* – врач-ординатор.

аутовоспалительным заболеванием. Синдром был впервые описан французским дерматологом Liliane Schnitzler в 1972 г. [2]. Описано около 200 случаев заболевания [1]. Многие авторы для диагностики СШ рекомендуют использовать критерии D. Lipsker и соавт. [3]. Для лечения применяются следующие группы препаратов: антигистаминные, противовоспалительные, глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные. Но во многих случаях перечисленные препараты оказываются неэффективными и дают серьезные побочные эффекты. Новый терапевтический подход с использованием антагониста рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) – анакинра показал свою эффективность в достижении контроля над всеми проявлениями данного синдрома [4–6]. В некоторых случаях наблюдался эффект при терапии циклоспорином А [7], пefлоксацином [8] и ритуксимабом [9]. Однако при прекращении приема указанных препаратов обычно происходит рецидив. Кроме того, в других исследованиях получены противоречивые результаты такого лечения, особенно при применении ритуксимаба [10, 11].

Примерно у 15–20% больных СШ через 10–20 лет развивается лимфопрлиферативное заболевание [1, 12], а также АА-амилоидоз.

В настоящей публикации мы представляем 3 случая СШ: у 1 больного мы получили хороший ответ на комбинированную терапию ритуксимабом и пefлоксацином, у 2 других – наблюдали интересные клинические и лабораторные особенности течения заболевания и положительный эффект элиминационной диеты.

#### Клиническое наблюдение № 1

Больной А., 42 лет, русский, диагноз СШ был установлен в 2007 г. в возрасте 36 лет. Хроническая крапивница, рекуррентная лихорадка и боли в костях отмечены с декабря 2004 г. Боль в костях была наиболее выражена в области голеней и предплечий. Данные симптомы первоначально были расценены как хроническая крапивница (рис. 1), и пациент получал лечение антигистаминными препаратами без эффекта.

Результаты лабораторных исследований: повышение СОЭ (36 мм/ч), общего IgM (5,6 г/л), лейкоцитоз, положительный С-реактивный белок (СРБ). Электрофорез сыворотки выявил моноклональную гаммапатию к-цепи IgM (4,7 г/л) и λ-цепи IgG (следы). Каких-либо изменений в уровне комплемента не наблюдалось. Криоглобулины, ANCA, ANA, антитела к кардиолипину не обнаружены.

В связи с сохраняющимися уртикарными высыпаниями произведена биопсия кожи (рис. 2). Биопсия костного мозга специфических признаков поражения костного мозга не выявила, так же как и рентгенография, гастроскопия и колоноскопия. Поставлен диагноз СШ и назначено лечение преднизолоном (30 мг в день) внутрь.



Рис. 1. Больной А. Синдром Шницлер. Уртикарные высыпания на туловище.

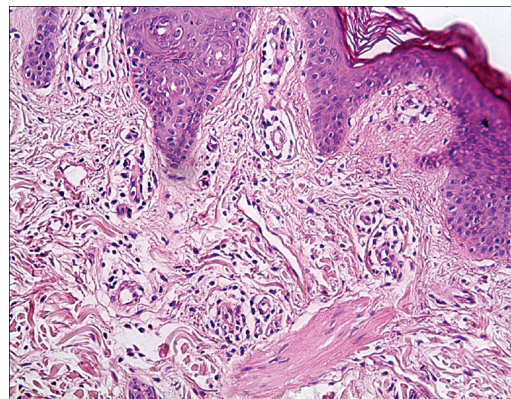


Рис. 2. Тот же больной. Гистоморфология кожи. Гистоморфологически был выявлен гиперкератоз, спонгиоз, атрофия эпидермиса, склероз дермо-эпидермального стыка с периваскулярным отеком. В глубоких отделах дермы видны мелкие фокусы продуктивного васкулита. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

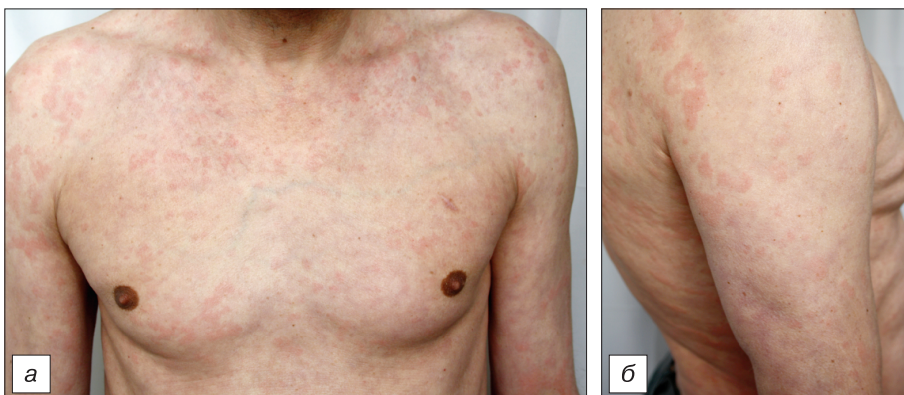


Рис. 3. Больной И. Синдром Шницлер. Уртикарные высыпания на груди (а) и конечностях (б).

Абсолютное количество нейтрофилов перед началом лечения составило  $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$ . В начале лечения была достигнута кратковременная ремиссия, заключающаяся в значительном улучшении со стороны кожного покрова, уменьшении боли в костях и исчезновении лихорадки, что позволило снизить дозу преднизолона до 20 мг в день с последующим добавлением к терапии гидроксихлорохина в дозе 400 мг в день на 6 мес. Но на фоне снижения дозы преднизолона указанные симптомы появились вновь, что потребовало поиска более эффективных и безопасных препаратов.

Пациенту был назначен сульфасалазин без какого-либо эффекта, а затем пefлоксацин в дозе 1200 мг в день, что привело к уменьшению уртикарных высыпаний. В 2010 г. в связи с развитием полинейропатии (по результатам электромиографии: полинейропатия с поражением периферических чувствительных волокон смешанного типа; моторная невропатия с поражением *n. tibialis*) к пefлоксацину и преднизолону (800 мг и 10 мг в день соответственно) был добавлен ритуксимаб в дозе 2 г, а затем 1 г каждые 6 мес с почти полным разрешением симптомов, улучшением качества жизни пациента, отменой преднизолона, нормализацией лабораторных показателей, включая уменьшение секреции парапротейна. Больной до сих пор пребывает в состоянии ремиссии после 2,5 лет лечения.

#### Клиническое наблюдение № 2

Больной И., 50 лет, русский. Диагноз синдрома Шницлер был установлен в феврале 2013 г. С конца 2007 г. он предъявлял жалобы на зудящие уртикарные высыпания на коже (рис. 3, а, б),

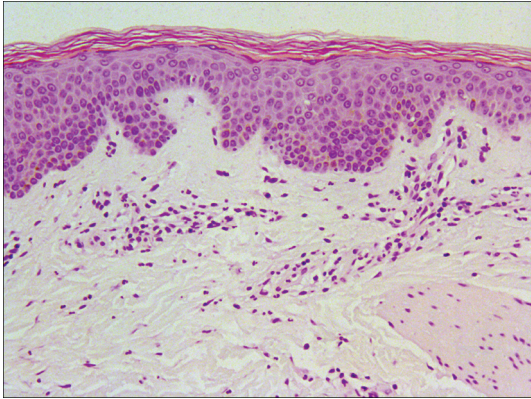


Рис. 4. Тот же больной. Гистоморфология кожи. Фрагмент кожи с гиперкератозом, неравномерным акантозом. В верхних отделах дермы рыхлая периваскулярная инфильтрация из мелких лимфоидных клеток с примесью плазмочитов, гистиоцитов, нейтрофильных гранулоцитов. Картина нейтрофильного дерматоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

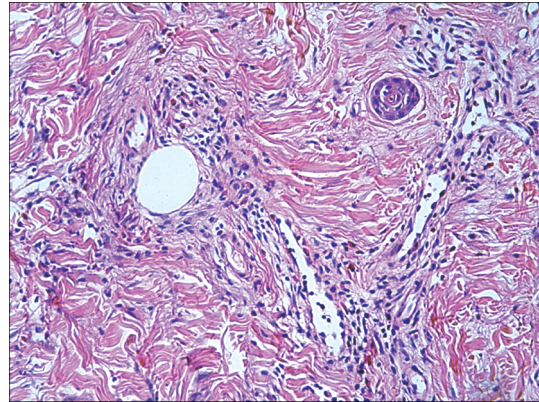


Рис. 6. Та же больная. Гистоморфология кожи. В дерме видны периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток. Склероз коллагеновых волокон дермы. Морфологическая картина хронического дерматита. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



Рис. 5. Больная Б. Синдром Шницлер. Уртикарные высыпания на конечностях.

боль в костях (в области предплечий, плеч и голеней), слабость, потливость, увеличение лимфатических узлов и лихорадку.

Ранее он наблюдался у дерматологов с диагнозами "крапивница" и "аллергический дерматит". Пациент получал лечение антигистаминными препаратами и антибиотиками без какого-либо положительного эффекта. Больной обращал внимание на полное разрешение высыпаний на коже на фоне строгой элиминационной диеты в течение 1–2 нед, которая заключалась в исключении острого и жареного, а также фруктов и продуктов, содержащих различные пищевые добавки. Пациент мог употреблять только хлеб без добавок, картофель, рис, необработанные злаки, макароны из пшеницы (без яиц), растительные масла, свежее молоко, крем без стабилизаторов, натуральный йогурт, белый сыр, небольшое количество сыра Гауда, свежее мясо без приправ, любые овощи, соль, лук, зеленый лук, минеральную воду, кофе, черный и зеленый чай (без добавок).

По результатам лабораторных исследований были выявлены лейкоцитоз, повышение СОЭ (25 мм/ч), СРБ (25 мг/л), общего IgM (5,1 г/л), общего IgA (277 ЕД/мл), ревматоидного фактора (436 ЕД/мл), фибриногена (7,85 г/л) и наличие моноклональной гаммапатии к-цепи IgM (5,7 г/л). Криоглобулины и аутоантитела (anti-DNA, ANA, ANCA, anti-cardiolipin, anti-C1q) не обнаружены. Концентрации сывороточных компонентов комплемента C3, C4 также были в пределах нормы. Внутрикожный тест с аутологичной сывороткой был отрицательным.

С 2011 по 2012 г. у пациента постоянно наблюдался высокий уровень общего IgE. Его среднее значение составило 2000 МЕ/мл с тенденцией к постепенному снижению. В то же время у пациента не было аллергии в анамнезе и уровень специфических IgE к разным аллергенам был в пределах нормы. Как и в предыдущем

случае была проведена биопсия кожи и при микроскопическом исследовании были характерные признаки нейтрофильного дерматоза (рис. 4). Компьютерная томография и УЗИ позволили обнаружить лимфаденопатию и гепатомегалию. Выполнив различные исследования (гастроскопию, биопсию костного мозга, рентгенографию), мы исключили распространенные аутоиммунные, инфекционные, гематологические заболевания, ассоциированные с крапивницей. Больному был поставлен диагноз синдрома Шницлер.

С самого начала заболевания в 2007 г. пациент получал различные лекарственные препараты, включая антигистаминные, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства без какого-либо эффекта. Более того, применение последних приводило к обострению крапивницы.

В июне 2013 г. было начато лечение, включающее элиминационную диету, прегабалин 300 мг в день, пefлоксацин 800 мг в день в течение 3 нед с последующей эмпирической терапией преднизолоном 500 мг в день, парентерально, в течение 3 дней, что привело к почти полному разрешению кожных симптомов, значительному уменьшению боли в костях и исчезновению лихорадки. Абсолютное количество нейтрофилов перед началом лечения было равно  $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Прегабалин был назначен неврологом в связи с клинической картиной и данными электромиографии, указывающими на полинейропатию с поражением сенсорных волокон.

#### Клиническое наблюдение № 3

Больная Б., 49 лет, русская. Диагноз синдрома Шницлер был установлен в ноябре 2013 г. в клинике кожных и венерических болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. С 2000 г. она предъявляла жалобы на появление зудящих уртикарных высыпаний на коже, ангиоотек век, губ, горла, а также болей в мелких суставах кистей и стоп (рис. 5). Больная отмечала обострение патологического процесса на фоне погрешностей в диете. Наблюдалась у дерматолога с диагнозом "хроническая крапивница". С апреля 2013 г. отмечалось выраженное обострение болезни, ежедневное появление высыпаний на местах длительного сдавления (ремешком сумки, обувью), усиление ангиоотек. Аллергологический анамнез не отягощен.

По результатам лабораторных исследований, проведенных в течение 2013 г., выявлены повышение СОЭ до 35 мм/ч, РФ до 43 ЕД/мл, глюкозы до 6,6 ммоль/л, гликированного гемоглобина до 6,3%, D-димера до 3,36 мкг/мл, фибриногена до 6,7 г/л, снижение гемоглобина до 116,4 г/л.

С 2002 г. у больной наблюдался высокий уровень общего IgE (64 МЕ/мл в 2002 г., 58,4 МЕ/мл в 2011 г. при норме 44–55 МЕ/мл, 178 и 540 МЕ/мл в 2013 г. при норме 0–100 МЕ/мл) и IgM (3,92 г/л в 2002 г., 3,2 г/л в 2011 г. при норме 0,5–1,9 г/л).

В ноябре 2013 г. уровень общего IgM составил 10,6 г/л (при норме 0,4–2,3 г/л), в связи с чем пациентка была направлена на

**Клинико-лабораторные данные больных с синдромом Шницлер**

Показатель	Наблюдение № 1	Наблюдение № 2	Наблюдение № 3
Возраст, годы	47	50	49
Пол	М.	М.	Ж.
Кожные проявления (анамнез, осмотр, биопсия)	Уртикарный васкулит/крапивница	Уртикарный васкулит/крапивница, кожный зуд	Хроническая крапивница; крапивница, отсроченная от давления; ангиоотеки губ, век, горла
Другие клинические симптомы	Лихорадка, ознобы, миалгии, артралгии, боли в костях, периферическая нейропатия	Боль в костях, ознобы, потливость, увеличение лимфатических узлов, боли в области живота, гепатомегалия	Боль в области мелких суставов кистей и стоп
М-градиент (IgMк), г/л	4,7	5,6	4
Результаты лабораторных исследований	Лейкоцитоз, ↑ СОЭ, СРБ, IgM, фибриногена	Лейкоцитоз, ↑ СОЭ, СРБ, IgE, IgM, IgA, фибриногена	Лейкоцитоз, ↑ СОЭ, СРБ, IgE, IgM, РФ, ЦИК, фибриногена, D-димера, ↓ гемоглобина, железа
Оценка качества жизни (опросник CU-Q2oL), %	Не оценивали	78,3 (снижено незначительно)	19,6 (выраженно снижено)
Эффект от лечения	А/Г, НПВП, азатиоприн, метотрексат, колхицин, гидроксихлорохин, сульфасалазин (-), преднизолон (+/-), пefлоксацин, ритуксимаб (+)	А/Г (-), НПВП (обострение), диета (+)	Преднизолон (+), дексаметазон (+), А/Г (+/-), плазмаферез (+), диета (+), плаквенил (-)

**П р и м е ч а н и е.** CU-Q2oL – опросник для оценки качества жизни пациентов с хронической крапивницей, А/Г – антигистаминные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, + – есть/был положительный эффект от применения лекарства или соблюдения диеты, – – положительного эффекта от лечения не было, +/- – переменный или сомнительный эффект.

иммуноэлектрофорез. Результаты исследования показали повышение СРБ до 18,4 мг/л, РФ до 27,7 МЕ/мл,  $\beta_2$ -микроглобулина до 3,16 мг/л, общего IgM до 861 МЕ/мл. Был выявлен М-градиент, образованный парапротеином IgMк, составляющий 5,9% от общего белка сыворотки крови, или 4 г/л.

По результатам исследования пунктата костного мозга от 27.11.13 была исключена миеломная болезнь. У больной проведена биопсия кожи из мест высыпаний. Описание микропрепарата дано на рис. 6. Внутрикожный тест с аутологичной сывороткой был отрицательным.

В начале заболевания больная отмечала хороший эффект антигистаминных препаратов, в том числе в высоких дозах, который к настоящему времени исчез. Больная прошла несколько курсов плазмафереза с положительным эффектом. С февраля 2013 г. до момента госпитализации в клинику кожных и венерических болезней ПМГМУ им. И.М.Сеченова в ноябре 2013 г. больная самостоятельно делала инъекции преднизолона 25 мг и дексаметазона 4 мг 1 раз в 2 дня в связи с тяжестью высыпаний с положительным эффектом в виде временного регресса высыпаний. В ноябре 2013 г. во время пребывания в стационаре клиники больной была назначена диета и проведена антигистаминная терапия в высоких дозах (лоратадин, рупатадин), а также 4 процедуры плазмафереза. На фоне указанных мероприятий больная отметила умеренное уменьшение количества высыпаний, зуда и выраженности ангиоотечков.

После получения результатов биопсии кожи и заключения гематолога больную планируется госпитализировать в гематологический или ревматологический стационар для подбора специфической терапии (в первую очередь рассматривается анакинра).

**Обсуждение**

Существует несколько различных препаратов для лечения данного заболевания. Одним из перспективных является IL-1Ra (анакинра). Применение этого лекарства оправдано тем, что в крови и коже пациентов с СШ обнаруживают высокие уровни IL, в частности IL-1 [13]. Описана полная ремиссия заболевания на фоне длительного лечения анакинрой [4–6]. Есть доказательства положительного ответа на тоцилизумаб [14] и ритуксимаб [9, 15], которые

применяются с хорошим результатом при различных аутоиммунных заболеваниях [16, 17].

Ритуксимаб – это моноклональные химерные анти-CD20-антитела, которые селективно связываются с CD20-позитивными В-лимфоцитами и вызывают лизис или апоптоз В-клеток с последующим уменьшением уровня моноклональных иммуноглобулинов [18]. Роль ритуксимаба в лечении СШ до сих пор не определена из-за противоречивых данных, имеющихся в литературе к настоящему времени [9–11, 15].

Эффективность пefлоксацина поднимает интересные вопросы о патогенезе СШ. Некоторые авторы придают большое значение фиксации в капиллярах и венах дермы макромолекулярных комплексов IgM с последующим развитием неспецифической воспалительной реакции [19]. Другие отмечают, что иммунофлюоресцентные исследования позволяют обнаружить кожные депозиты IgM только у некоторых пациентов [20]. Альтернативная гипотеза основную патогенетическую роль отводит продукции одного или нескольких цитокинов или хемокинов. Данный подход позволяет объяснить клиническую эффективность пefлоксацина, не связанную с изменением уровня IgM. Пefлоксацин, как и другие фторхинолоны, реализует свой бактерицидный эффект посредством ингибирования ДНК-гиразы (топоизомераза II типа). Фторхинолоны, помимо антибактериальных свойств, также обладают способностью влиять на иммунные и воспалительные реакции посредством воздействия на механизмы регуляции образования таких цитокинов, как IL-1 и IL-2 и их рецепторы, интерферон- $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и IL-13 [21]. Считается, что пefлоксацин обладает наиболее выраженным эффектом по сравнению с другими препаратами из этой группы для лечения СШ [20].

Из наблюдаемых нами 3 больных СШ 2 были мужчинами одной возрастной группы с похожими уртикарными высыпаниями на коже, IgM-гаммапатией и повышенными уровнями маркеров воспаления в сыворотке крови. Мы отметили, что у второго и третьего пациента были также повышены уровни общего IgE в сыворотке крови, а кожные симптомы исчезали или выраженно уменьшились на фоне строгой элиминационной диеты. Кроме того, значительное увеличение уровня общего сывороточного IgE при отсутствии каких-либо вторичных причин (аллергия, паразиты и т.д.) является интересной особенностью двух последних случаев. В литературе до настоящего времени отсутствуют сообщения о комбинации СШ и гипериммуноглобулинемии Е или об эффективности диеты при этом заболевании. Наличие гипериммуноглобулинемии Е указывает на необходимость изучения других патогенетических механизмов при данном синдроме и объяснения причин избыточного синтеза IgE в отдельных случаях.

Во всех случаях правильный диагноз был поставлен соответственно через 4, 5 и 13 лет от начала болезни. При применении антигистаминных препаратов клинический эффект отсутствовал или был изменчив (в третьем случае), но ответ на кортикостероиды был хорошим у всех больных (см. таблицу).

Мы наблюдали почти полную ремиссию у первого пациента после применения комбинации ритуксимаба, пefлоксацина и низких доз преднизолона. Это может быть связано с присутствием аутоантител [22, 23] и свидетельствует в пользу аутоиммунной концепции заболевания.

Представляет интерес, что у двух других пациентов соблюдение строгой элиминационной диеты привело к выраженному уменьшению высыпаний на коже при сохранении системных симптомов и отсутствии или слабом ответе на антигистаминные препараты. Почти полная ремиссия у второго пациента наступила только после эмпирического лечения прегабином, пefлоксацином и преднизолоном.

Таким образом, все три клинических случая показывают, что терапевтическая стратегия может различаться при одном и том же заболевании. В то время как у одного пациента для лечения кожного процесса может быть достаточно только диеты, у другого поиск эффективного препарата может занять много времени.

Прогноз при СШ в целом достаточно благоприятный. 15-Летняя выживаемость составляет более 90%. Однако риск трансформации СШ в макроглобулинемию Вальденстрема увеличивается с течением времени, достигая 27% к 20-му году болезни [1]. Имеются сообщения о прогрессировании заболевания в лимфоплазматическую лимфому [24], множественную миелому [25] и В-клеточную лимфому [26], а также о возможном развитии АА-амилоидоза [27] как осложнения на поздних стадиях СШ.

Возможность малигнизации указывает на необходимость тщательного наблюдения за такими больными в течение многих лет. У наблюдаемых нами пациентов давность болезни составляла 9, 6 и 13 лет соответственно, при этом каких-либо осложнений не отмечено.

Таким образом, СШ – очень редкое заболевание с широким спектром системных проявлений, сопровождающееся различными диагностическими находками, что делает процесс постановки правильного диагноза продолжительным и затрудняет ведение таких пациентов. В среднем постановка диагноза занимает 5 лет от появления первых симптомов. [1]. Такие пациенты могут обратиться за консультацией к врачам различных специальностей: от дерматолога, аллерголога и ревматолога до гематолога и онколога. Поэтому врачам, практикующим в любой области медицины, важно знать ключевые признаки данного синдрома, главным образом потому, что СШ может трансформироваться в макроглобулинемию Вальденстрема, лимфому и другие гематологические заболевания. В нашем исследовании мы обнаружили, что в первом клиническом случае лечение ритуксимабом и пefлоксацином привело к ремиссии болезни и позволило отменить преднизолон. Кроме того, возможно, что такая терапия снизила риск малигнизации в будущем, а эффективность элиминационной диеты в отношении высыпаний и высокий уровень общего IgE у двух других пациентов могут указывать на новый механизм в развитии болезни, что в будущем позволит специалистам оптимизировать лечение таких больных.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Simon A., Asli B., Braun-Falco M., De Koning H., Fermand J.-P., Grattan C., et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013; 68(5): 562–8. doi: 10.1111/all.12129.
2. Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème péraloïde?). *Cas cliniques. J. Dermatol. Angers*. 1972: abstr. 46.
3. Lipsker D., Veran Y., Grunenberger F., Cribier B., Heid E., Grosshans E. The Schnitzler syndrome: Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2001; 80(1): 37–44.
4. Besada E., Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol*. 2010; 29(5): 567–71.
5. Schuster C., Kränke B., Aberer E., Arbab E., Sturm G., Aberer W. Schnitzler syndrome: response to anakinra in two cases and a review of the literature. *Int. J. Dermatol*. 2009; 48(11): 1190–4.
6. Volz T., Wölbing F., Fischer J., Braun M., Maggosschitz I., Schaller M., et al. Dermal interleukin-1 expression and effective and long-lasting therapy with interleukin-1 receptor antagonist anakinra in Schnitzler syndrome. *Acta Dermatol. Venereol*. 2012; 92(4): 393–4. doi: 10.2340/00015555-1307.
7. Carbone J., Paravisini A., Sarmiento E., Rodríguez-Molina J., Fernández-Cruz E. Partial response to cyclosporine in a patient with Schnitzler's syndrome. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2007; 35(2): 71–3.
8. Asli B., Bienvenu B., Cordoliani F., Brouet J.C., Uzunhan Y., Arnulf B., et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch. Dermatol*. 2007; 143(8): 1046–50.
9. Murota H., Shoda Y., Ishibashi T., Sugahara H., Matsumura I., Katayama I. Improvement of recurrent urticaria in a patient with Schnitzler syndrome associated with B-cell lymphoma with combination rituximab and radiotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2009; 61 (6): 1070–5. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.040.
10. Cascavilla N., Bisceglia M., D'Arena G. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra after failure of rituximab trial. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2010; 23(2): 633–6.
11. Eiling E., Möller M., Kreiselmair I., Brasch J., Schwarz T. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2007; 57(2): 361–4.

12. Kyle R.A., Thorneau T.M., Rajkumar S.V., Remstein E.D., O'ford J.R., Larson D.R., et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003; 102(10): 3759–64.
13. Launay D., Dutoit-Lefevre V., Faure E., Robineau O., Hauspie C., Sobanski V., et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59327. doi: 10.1371/journal.pone.0059327.
14. Kluger N., Bessis D., Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med. Hypotheses*. 2009; 72(4): 479–80. doi: 10.1016/j.mehy.2008.12.002.
15. Ramadan K.M., Eswedi H.A., El-Agnaf M.R. Schnitzler syndrome: a case report of successful treatment using the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(5): 1072–4.
16. Killock D. Lupus nephritis: A rituximab-based regimen might enable oral steroid avoidance in lupus nephritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9(8): 443. doi: 10.1038/nrrheum.2013.102.
17. Alten R., Maleitzke T. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody for the treatment of patients with non-RA systemic, inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Med.* 2013; 45(4): 357–63. doi: 10.3109/07853890.2013.771986.
18. Tinazzi E., Puccetti A., Patuzzo G., Sorletto M., Barbieri A., Lunardi C. Schnitzler syndrome, an autoimmune–autoinflammatory syndrome: Report of two new cases and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10(7): 404–9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.003.
19. Lipsker D., Spohner D., Drillien R., Schmitt P., Cribier B., Heid E., et al. Schnitzler syndrome: heterogeneous immunopathological findings involving IgM-skin interactions. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142(5): 954–9.
20. Asli B., Bienvenu B., Cordoliani F., Brouet J.C., Uzunhan Y., Arnulf B., et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch. Dermatol.* 2007; 143(8): 1046–50.
21. Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3(6): 359–71.
22. Sperr W.R., Natter S., Baghestanian M., Smolen J., Wolff K., Binder B.R., et al. Autoantibody reactivity in a case of Schnitzler's syndrome: evidence for a Th1-like response and detection of IgG2 antiFcεRIα antibodies. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122(2): 279–86.
23. Saurat J.H., Schifferli J., Steiger G., Dayer J.M., Didierjean L. Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in humans: characterization, isotype distribution and receptorbinding inhibition-higher frequency in Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88(2): 244–56.
24. Rybojad M., Moraillon I., Cordoliani F., Lebbé C., Baccard M., Flageul B., et al. Schnitzler syndrome and genetic deficiency of C4. Two cases report. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1993; 120(11): 783–5.
25. Govindaraju S., Brochot P., Ringot A.C., Paternotte L., Morrone A., Eschard J.P., Etienne J.C. Chronic urticaria-macroglobulinemia (Schnitzler syndrome): developing to IgM myeloma. Apropos of a case. *Rev. Med. Interne.* 1993; 14(8): 780–3.
26. Worm M., Kolde G. Schnitzler's syndrome: successful treatment of two patients using thalidomide. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(3): 601–2.
27. Lecompte M., Blais G., Bisson G., Maynard B. Schnitzler's syndrome. *Skeletal. Radiol.* 1998; 27(5): 294–6.

Поступила 22.11.13

Received 22.11.13

© ТЕПЛУК Н.П., ЛЕПЕХОВА А.А., 2014  
УДК 616.527-092:612.017.1]-085.357.015.8

## Клинические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке

Теплюк Н.П., Лепехова А.А.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета им. В.А.Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

*Некоторые больные аутоиммунной пузырчаткой (АП) являются резистентными к монотерапии системными глюкокортикоидами, т. е. у этих больных наблюдается стероидная резистентность. Ретроспективный анализ историй болезни 118 больных АП для определения возможных триггерных факторов, способствующих проявлению стероидной резистентности в течение первого года от начала лечения, выявил, что стероидрезистентные больные в 5 раз чаще не смогли указать причину обострения АП. Возможно, стероидная резистентность у таких больных связана с генетическими факторами. У всех больных паранеопластической пузырчаткой наблюдалась стероидная резистентность. Связь обострения со стрессом выявили только у стероидрезистентных больных. Частое обострение АП в связи с недостаточно максимальной дозой системных глюкокортикостероидов (СГК) и быстрым снижением дозы СГК было выявлено как у стероидрезистентных больных, так и у больных без стероидной резистентности. Статистически значимой связи стероидной резистентности с клиническими проявлениями АП, локализацией высыпаний и симптомом Никольского не выявлено.*

**Ключевые слова:** аутоиммунная пузырчатка; клинические аспекты стероидной резистентности; стероидная резистентность; триггерные факторы; локализация первичных высыпаний; симптом Никольского.

Сведения об авторах:

Теплюк Наталья Павловна – доктор мед. наук, профессор (Teplyukn@gmail.com); Лепехова Анфиса Александровна – аспирант (anfisa.lepehova@yandex.ru).