

12. Kyle R.A., Therneau 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).

CLINICAL ASPECTS OF STEROID RESISTANCE IN AUTOIMMUNE PEMPHIGUS

Teplyuk N.P., Lepekhova A.A.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Some patients with autoimmune pemphigus (AP) are resistant to systemic glucocorticoid monotherapy, that is, are steroid-resistant. A retrospective analysis of case histories of 118 AP patients was carried out to detect the probable trigger factors promoting the manifestation of steroid resistance during the first year of therapy and showed that steroid-resistant patients could not indicate the cause of AP exacerbation 5 times more often than other patients. It seems that steroid resistance of these patients was caused by genetic factors. Steroid resistance was detected in all patients with paraneoplastic pemphigus. A relationship between stress and exacerbation was detected in only steroid-resistant patients. Frequent exacerbations of AP because of insufficiently high dose of systemic glucocorticoids (SGC) and rapid reduction of SGC dose were detected in steroid-resistant patients and in patients without steroid resistance. No significant relationships between steroid resistance and clinical manifestations of AP, location of efflorescence, and Nikolsky's symptom were detected.

Key words: autoimmune pemphigus; clinical aspects of steroid resistance; steroid resistance; trigger factors; location of initial efflorescence; Nikolsky's symptom.

Несмотря на успехи отечественных и зарубежных исследователей в совершенствовании методов лечения аутоиммунной пузырчатки (АП), проблема терапии этого тяжелого, фатального заболевания в "достероидную эру" и сегодня остается актуальной [1, 2].

При АП для назначения системных глюкокортикоидов (СГК), как известно, не существует противопоказаний. Вместе с тем некоторые больные резистентны к монотерапии СГК [3–5]. В процессе обследования и лечения больных АП были разработаны клинические критерии стероидной резистентности: отсутствие положительной клинической динамики при монотерапии с использованием относительно высоких доз СГК, препятствующее дальнейшему снижению дозы гормонов; необходимость комбинированной терапии (СГК и иммунодепрессанты или цитостатики); частые и упорно протекающие рецидивы на фоне терапии СГК [6, 7].

В настоящее время допускается возможность реализации отдельных ранних эффектов СГК посредством вторичных мессенджеров – внутриклеточной системы: сравнительно небольших молекул и ионов, с помощью которых осуществляется передача внеклеточного сигнала в клетки-мишени и его реализация. Выделяют следующие вторичные мессенджеры: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), продукты гидролиза фосфотидилинозитола, ионы кальция (Ca^{2+}), рН. Согласно данным литературы [8–10], при стероидной резистентности у больных АП наблюдается изменение биохимической реактивности в системе вторичных мессенджеров к специфическим эффектам СГК как на уровне плазматической мембраны (проницаемость для Ca^{2+}), так и на уровне генома (регуляция образования IP₃).

В основе развития стероидной резистентности, по мнению К. Gross и соавт. [11], лежат различные причины:

- точечные мутации в гене *5q31* 32-й хромосомы, кодирующем глюкокортикоидный рецептор, приводят к нарушению взаимодействия рецептора СГК с ядром клетки и снижению ее чувствительности к препарату;
- снижение уровня экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, уменьшение их количества вызывает повышение концентрации эндогенных кортикоидов в организме (гиперкортицизм);

- образование дефектных молекул глюкокортикоидного рецептора; степень фосфорилирования рецептора приводит к уменьшению их сродства к СГК;
- нарушение активации цитозольных гормонрецепторных комплексов и их переноса в ядра клеток-мишеней также имеет значение в развитии стероидной резистентности.

Е. Hulleman и соавт. [12] продемонстрировали, что в основе развития стероидной резистентности лежит усиленный метаболизм глюкозы и ингибирование гликолиза.

Для определения возможных триггерных факторов, ассоциированных со стероидной резистентностью, был проведен ретроспективный анализ историй болезни 118 больных АП (42 мужчины и 76 женщин). На начальном этапе лечения всем больным проводили терапию СГК в различных клиниках России.

Среди больных преобладали женщины; соотношение мужчины/женщины составляло 1:1,8, по данным литературы, соотношение по полу – 1:1,7 [13]. Средний возраст начала клинических проявлений заболевания у мужчин составил $58 \pm 2,01$ года, у женщин – $56,6 \pm 1,72$ года.

Из 42 мужчин 18 (45,2%) страдали вульгарной пузырчаткой, 16 (38,1%) – себорейной, 1 (2,4%) – вегетирующей, 1 (2,4%) – листовидной, 6 (11,9%) – паранеопластической пузырчаткой. Из 76 женщин 47 (62%) страдали вульгарной пузырчаткой, 26 (34,2%) – себорейной, 1 (1,3%) – вегетирующей, 0 – листовидной, 2 (2,6%) – паранеопластической пузырчаткой (**рис. 1**).

В первый год обострение АП наблюдали у 74 (62,7%) из 118 больных, из них в последующем стероидная резистентность возникла у 54 (44%), у остальных 20 больных стероидной резистентности не отмечено.

Вульгарную пузырчатку наблюдали одинаково часто как у стероидрезистентных – СР⁺ (55,6%), так и у больных, не страдающих стероидной резистентностью – СР⁻ (56,9%) (**рис. 2**). Себорейная пузырчатка у СР⁺ больных наблюдалась в 1,7 раза реже, чем у СР⁻ пациентов, – соответственно у 16 (29,6%) и 27 (41,5%). Однако статистической значимости различий не наблюдалось. Паранеопластическая пузырчатка встречалась только у СР⁺ больных ($p < 0,05$). Вегетирующая пузырчатка была выявлена у 1 СР⁻ больного, а листовидная пузырчатка была установлена у 1 СР⁺ больного.

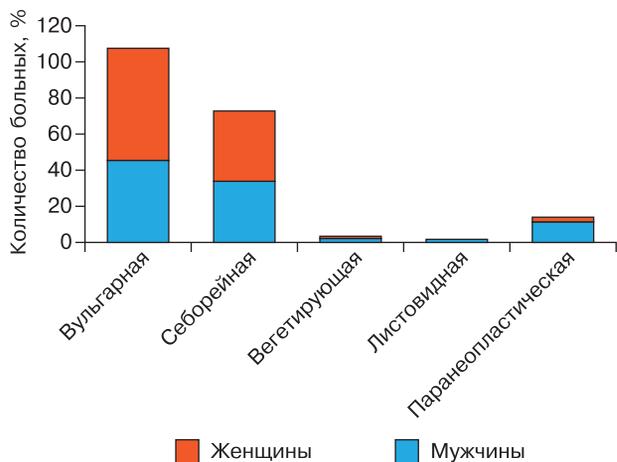


Рис. 1. Распределение клинических форм аутоиммунной пузырчатки у больных мужского и женского пола.

Таким образом, при паранеопластической пузырчатке у всех больных наблюдалась стероидная резистентность. Статистически значимых различий в частоте выявления стероидной резистентности при других клинических формах АП не зафиксировано.

Проведен анализ триггерных факторов, вызвавших обострение заболевания в течение первого года лечения, и их связи со стероидной резистентностью (рис. 3).

В первый год лечения обострения возникали у всех $СР^+$ больных, в то время как среди $СР^-$ они наблюдались только у 20 (31,25%) из 64 больных. Обострения, связанные с недостаточно адекватной начальной дозой СГК, наблюдались одинаково часто как у $СР^+$, так и у $СР^-$ больных (35,2 и 21,9% соответственно). Быстрое снижение дозы препарата в 3 раза чаще способствовало развитию стероидной резистентности. Отказался от лечения СГК один $СР^-$ больной себорейной пузырчаткой, находившийся под наблюдением в течение 2 лет. Причина обострения в 5 раз чаще не была выявлена у $СР^+$ больных ($p < 0,001$).

В процессе исследования мы провели также сравнительный анализ $СР^+$ и $СР^-$ больных по локализации первичных высыпаний. Статистической значимости различий по локализации высыпаний у этих больных при поступлении в клинику не наблюдалось (рис. 4).

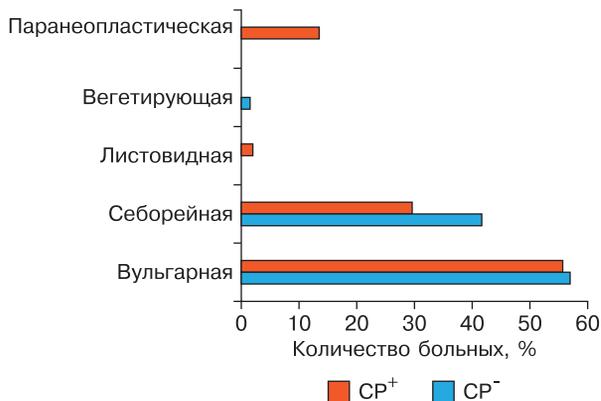


Рис. 2. Сравнительная характеристика клинических форм аутоиммунной пузырчатки у стероидрезистентных и стероидчувствительных больных.

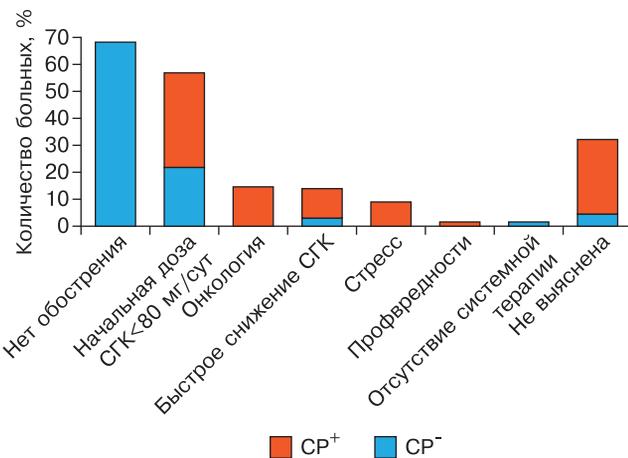


Рис. 3. Факторы, провоцирующие обострение аутоиммунной пузырчатки в первый год у стероидрезистентных и стероидчувствительных больных.

При клиническом обследовании у всех больных АП определяли симптом Никольского. Только у 53 (52%) из 118 больных симптом Никольского был положительным. По данным литературы, положительный симптом Никольского в начале заболевания встречается у 15% больных [14, 15]. При проведении ретроспективного анализа 118 историй болезни положительный симптом Никольского отмечен у 22 (45,8%) $СР^+$ и 30 (57,7%) $СР^-$ больных (рис. 5).

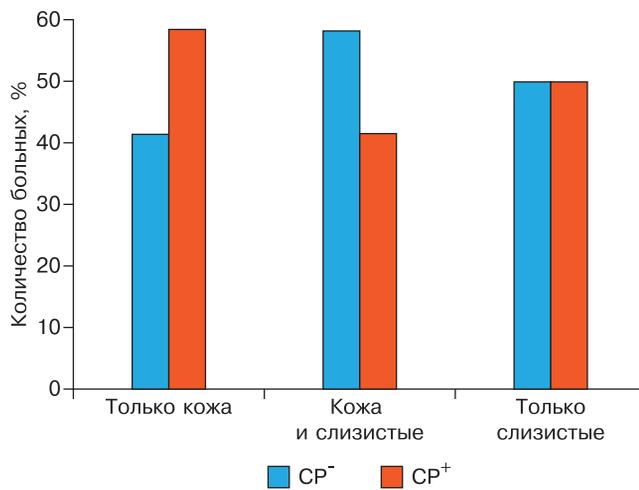


Рис. 4. Локализация высыпаний у стероидрезистентных и стероидчувствительных больных.

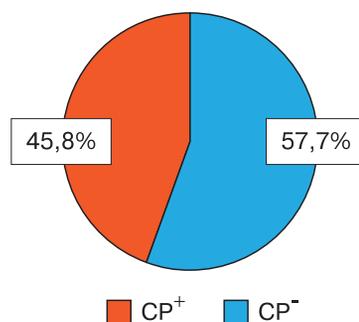


Рис. 5. Частота симптома Никольского у стероидрезистентных и стероидчувствительных больных.

стической значимости различий у СР⁺ и СР⁻ больных по данному признаку не отмечено.

Выводы

1. В процессе лечения пузырчатки у ряда больных заболевание отличается торпидностью к проводимой стероидной терапии. В отношении подобных случаев предложен термин "стероидрезистентная пузырчатка".

2. Ретроспективный анализ историй болезни у 118 больных АП показал, что обострение заболевания в первый год от начала лечения у 44% больных связано со стероидной резистентностью.

3. У 28% стероидрезистентных больных не удалось определить причину возникновения обострения, в то время как у стероидчувствительных частота таких случаев составила всего 4%, что свидетельствует о возможной роли генетических факторов в формировании стероидной резистентности.

4. Статистически значимая связь частоты обострения заболевания в первый год лечения у стероидрезистентных больных со стрессом подтверждает провоцирующую роль стресса в проявлении стероидной резистентности и указывает на необходимость консультации психиатра больных АП в процессе лечения;

5. Недостаточная максимальная доза СГК и быстрое ее снижение способствуют обострению в первый год лечения АП как при стероидной резистентности, так и без нее.

6. Клинических различий при дебюте АП у стероидрезистентных и стероидчувствительных больных не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г., Теплюк Н.П., Паничкина Г.С., Заборова В.А., Лысенко Л.В., Миченко А.В. Терапевтическая тактика при стероидрезистентной пузырчатке. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 2: 11–6.
2. Теплюк Н.П., Кузьмина Т.С., Давыдовская Н.И., Дулькин И.С., Куприянова А.Г. Случай стероидрезистентной пузырчатки с летальным исходом. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006; 4: 58–9.
3. Antonucci A., Negosanti M., Tabanelli M., Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J. Dermatol. Treat.* 2007; 18(3): 178–83.
4. Dupuy A., Viguier M., Bédane C., Cordoliani F., Blaise S., Aucouturier F., et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch. Dermatol.* 2004; 140(1): 91–6.
5. Goh M.S., McCormack C., Dinh H.V., Welsh B., Foley P., Prince H.M. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(5): 990–6.
6. Теплюк Н.П., Духанин А.С., Огурцов С.И., Бельшева Т.С. Система внутриклеточных посредников в лимфоцитах больных истинной акантолитической пузырчаткой. В кн.: *Сборник тезисов XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*. Москва, 18–22 апреля 2005 г. М.; 2005.
7. Теплюк Н.П., Огурцов С.И., Бельшева Т.С. Влияние преднизолона на обмен вторичных мессенджеров в лимфоцитах больных при истинной акантолитической пузырчатке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005; 9: 308–10.
8. De la Fuente H., Baranda L., Hernández MI., Torres-Alvarez B., Llorente L., Layseca E., González-Amaro R. Lack of involvement of P-glycoprotein (P-gp) in pemphigus patients with poor response to steroid therapy. *J. Dermatol. Sci.* 2002; 28(3): 219–26.
9. Nambiar M., Enyedy E., Fisher C., Warke V.G., Juang Y.T., Tsokos G.C. Dexametasona modulates TCR zeta chain expression and antigen receptor – mediated early signaling events in human T-lymphocytes. *Cell Immunol.* 2001; 208(1): 62–71.

10. Joly P., D'Incan M., Musette P. Rituximab for pemphigus vulgaris. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(5): 521–2.
11. Gross K.L., Lu N.Z., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009; 300(1–2): 7–16.
12. Hulleman E., Kazemier K.M., Holleman A., Vanderweele D.J., Rudin C.M., Broekhuis M.J., et al. Inhibition of glycolysis modulates prednisolone resistance in acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood.* 2009; 113(9): 2014–21.
13. Handjani F., Shahbazi F. Clinical features of 150 patients with pemphigus in southern Iran. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2004; 18(Suppl. 2): 179.
14. Uzun S., Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(3): 411–5.
15. Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 5: 26–9.

Поступила 11.12.13

REFERENCES

1. Potekayev N.S., Kochergin N.G., Teplyuk N.P., Panichkina G.S., Zaborova V.A., Lysenko L.V., Michenko A.V. Treatment for resistance form of pemphigus vulgaris (Terapevticheskaya taktika pri steroidrezistentnoy puzyrchatke). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2003; 2: 11–6. (in Russian)
2. Teplyuk N.P., Kuzmina T.S., Davydovskaya N.I., Dulkin I.S., Kupriyanova A.G. The case of a steroid resistant form of pemphigus vulgaris, with a lethal outcome (Sluchay steroidrezistentnoy puzyrchatki s letalnym iskhodom). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2006; 4: 58–9. (in Russian)
3. Antonucci A., Negosanti M., Tabanelli M., Varotti C. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. *J. Dermatol. Treat.* 2007; 18(3): 178–83.
4. Dupuy A., Viguier M., Bédane C., Cordoliani F., Blaise S., Aucouturier F., et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Arch. Dermatol.* 2004; 140(1): 91–6.
5. Goh M.S., McCormack C., Dinh H.V., Welsh B., Foley P., Prince H.M. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(5): 990–6.
6. Teplyuk N.P., Dukhanin A.S., Ogurtsov S.I., Belysheva T.S. The System of intracellular intermediaries in lymphocytes of patients with pemphigus vulgaris. In: *Abstracts of the XII Russian national congress "Person and medicine" (Sbornik tezisev XII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo")*, Moscow, 18–22 April 2005. Moscow: 2005. (in Russian)
7. Teplyuk N.P., Ogurtsov S.I., Belysheva T.S. Influence of Prednisolone on an exchange of secondary messengers in lymphocytes of patients with pemphigus vulgaris (Vliyanie prednizolona na obmen vtorichnykh messenzherov v limfotsitakh bolnykh pri istinnoy akantoliticheskoy puzyrchatke). *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2005; 9: 308–10. (in Russian)
8. De la Fuente H., Baranda L., Hernández MI., Torres-Alvarez B., Llorente L., Layseca E., González-Amaro R. Lack of involvement of P-glycoprotein (P-gp) in pemphigus patients with poor response to steroid therapy. *J. Dermatol. Sci.* 2002; 28(3): 219–26.
9. Nambiar M., Enyedy E., Fisher C., Warke V.G., Juang Y.T., Tsokos G.C. Dexametasona modulates TCR zeta chain expression and antigen receptor – mediated early signaling events in human T-lymphocytes. *Cell Immunol.* 2001; 208(1): 62–71.
10. Joly P., D'Incan M., Musette P. Rituximab for pemphigus vulgaris. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(5): 521–2.
11. Gross K.L., Lu N.Z., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009; 300(1–2): 7–16.
12. Hulleman E., Kazemier K.M., Holleman A., Vanderweele D.J., Rudin C.M., Broekhuis M.J., et al. Inhibition of glycolysis modulates prednisolone resistance in acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood.* 2009; 113(9): 2014–21.
13. Handjani F., Shahbazi F. Clinical features of 150 patients with pemphigus in southern Iran. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2004; 18(Suppl. 2): 179.
14. Uzun S., Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(3): 411–5.
15. Makhneva N.V. Nikolsky's sign in clinic of an autoimmune dermatosis (Simptom Nikol'skogo v klinike autoimmunnykh dermatozov). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 5: 26–9. (in Russian)

Received 11.12.13