

Синдром Шнитцлера: обзор литературы, собственное наблюдение, опыт лечения ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом

С.О. САЛУГИНА, В.Р. ГОРОДЕЦКИЙ, Е.С. ФЕДОРОВ, Н.Е. ЛОПАТИНА, М.Д. ЕВСИКОВА

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор публикаций, посвященных редкому аутовоспалительному синдрому Шнитцлера, приведено описание собственного наблюдения в клинической практике. Отражен первый российский опыт успешного применения ингибитора интерлейкина-1 канакинумаба при этом заболевании.

Ключевые слова: аутовоспалительные заболевания, синдром Шнитцлера, терапия, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб.

Schnitzler syndrome: A review of literature, the authors' observation, and experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab

S.O. SALUGINA, V.R. GORODETSKY, E.S. FEDOROV, N.E. LOPATINA, M.D. EVSIKOVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The paper reviews the publications dealing with Schnitzler syndrome, a rare autoinflammatory disease, and describes the authors' own clinical observation. It describes the first Russian experience in successfully using the interleukin-1 inhibitor canakinumab to treat this disease.

Keywords: autoinflammatory diseases, Schnitzler syndrome, therapy, IL-1 inhibitors, canakinumab.

АВЗ — аутовоспалительное заболевание
БСВ — болезнь Стилла у взрослых
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
ГКС — глюкокортикостероиды
ИЛ — интерлейкин
КЖ — качество жизни
ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания
МКГП — моноклональная гаммапатия
МОФВ — маркеры острой фазы воспаления
МРТ — магнитно-резонансная томография

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
РФ — ревматоидный фактор
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
СШ — синдром Шнитцлера
CAPS — криопиринассоциированные периодические синдромы
MGUS — МКГП неизвестной природы
MWS — синдром Макла—Уэллса
SAA — сывороточный амилоид А

Синдром Шнитцлера (СШ) — редкое аутовоспалительное заболевание (АВЗ), характеризующееся рецидивирующими кожными уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммапатией (МКГП), ассоциированными с клиническими и биологическими признаками воспаления и риском развития АА-амилоидоза и лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [1]. К проявлениям системного воспаления при данном заболевании относятся также рецидивирующая лихорадка, боли в костях, мышцах, артралгии/артрит, лимфаденопатия, гепато- или спленомегалия, повышение уровня маркеров острой фазы воспаления — МОФВ (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ, сывороточный амилоид А — SAA) [2, 3]. Моноклональная IgM-гаммапатия служит биологическим маркером болезни. Изучением СШ занимались многие исследователи, однако впервые клиническая картина описана в 1974 г. французским дерматологом L. Schnitzler [4]. В дальнейшем этой

проблеме посвящались работы A. Simon [1], D. Lipsker [2, 5], H. Koning [3] и др., в которых представлены также описания серии случаев. В России имеются данные о единичных пациентах с СШ, но детального описания болезни в литературе нет.

По данным литературы, возраст начала заболевания в среднем составил 51 год, лишь единицы заболели в возрасте моложе 35 лет, в том числе 1 пациент в 13-летнем возрасте [2,3]. Патогенез СШ неясен. Одна из гипотез предполагает отложение парапротеина IgM, приводящее к образованию иммунных комплексов и активации каскада комплемента, что лежит в основе кожных проявлений СШ. Другие механизмы связаны с неконтролируемой активацией интерлейкина (ИЛ) 1 α [5,6]. Активно обсуждаются аутовоспалительные механизмы развития болезни [1—3, 5—10]. Однако взаимоотношения системного воспаления и моноклонального компонента непонятны. СШ является редким заболеванием, в мире описано всего около 250 больных [1]. Большинство пациентов, страдающих СШ, являются жителями Западной Европы, возможно, это связано с лучшей информированностью о данном заболевании в европейских странах, лишь несколько пациентов зарегистрированы в США. В 1999 г. D. Lipsker и соавт. [2] сообщили о 4 случаях, а в 2007 г. H. Koning и соавт. [3]

Сведения об авторах:

Городецкий Вадим Романович — в.н.с. лаб. интенсивных методов терапии, к.м.н., гематолог

Федоров Евгений Станиславович — н.с. лаб. ревматических заболеваний детского возраста, к.м.н.

Лопатина Наталья Евгеньевна — врач высшей категории 5-го ревматологического отделения

Евсикова Маргарита Дмитриевна — зав. 4-м ревматологическим отд-нием, врач высшей категории, к.м.н.

Контактная информация:

Салугина Светлана Олеговна — в.н.с. лаб. ревматических заболеваний детского возраста, д.м.н.; 115522 Москва, Каширское шоссе 34-А; тел.: +7(985)761-4849; e-mail: pafon1@yandex.ru

представили обзор имеющейся литературы и характеристику 94 пациентов с СШ с длительным динамическим наблюдением максимум 20 лет и больше. С момента первого описания болезни L. Schnitzler [4] прошло около 40 лет, прежде чем были выработаны основные подходы к диагностике при данном состоянии, лечению и курации таких больных. В мае 2012 г. во французском городе Страсбурге на митинге экспертов по СШ выработаны основные положения и рекомендации, касающиеся этого редкого заболевания [1]. Перед экспертами поставлены следующие вопросы: у кого может быть предположен СШ, как может быть установлен диагноз СШ, как лечить, как курировать. На них эксперты постарались дать исчерпывающие ответы.

У кого может быть предположен СШ? СШ необходимо предполагать у взрослого пациента (старше 40 лет) с хронической уртикарной сыпью, ассоциированной с какими-либо из следующих признаков: лихорадка, утомляемость, общее недомогание, боли в суставах, мышцах и/или костях, чаще подвздошной и голени, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, лейкоцитоз, повышение уровня маркеров воспаления. Наличие даже одного из перечисленных факторов является поводом для обследования в целях выявления МКГП или проведения других дополнительных исследований. Распространенность отдельных симптомов, по данным различных авторов, следующая [1–3]: хроническая уртикарная сыпь — 100%, зуд — 45–79%, лихорадка — 88–93%, артралгии/артрит — 77–94%, боли в костях — 68–79%, снижение массы тела — 64%, лимфаденопатия — 44–85%, гепатоспленомегалия — 29–34%, ангионевротические отеки — 5%, лейкоцитоз — 69–85%, анемия — 56%, СОЭ↑ — 95–98%, МКГП — 100%, IgMх — 86–97%.

Кожные уртикарные высыпания обычно служат первым и основным проявлением, локализируются на туловище, конечностях, ладонях и подошвах, в области головы и шеи, сохраняются в течение 12–24 ч, могут исчезать или держаться постоянно. Помимо сыпи одним из ключевых симптомов также является лихорадка $\geq 38,5^\circ\text{C}$, которая отмечается у большинства пациентов [4, 11]. Частота рецидивов варьирует, они могут быть ежедневными или возникать редко лишь несколько раз в году. МКГП (чаще IgMх, реже IgG) обычно в концентрации менее 10 г/л (67%) — облигатный признак, однако не всегда выявляется с дебюта болезни, может определяться через несколько лет от начала [3, 10]. Вспомогательным является также проведение биопсии кожи и выявление периваскулярной нейтрофильной инфильтрации в отсутствие лейкоцитокластического васкулита, характерного для истинного уртикарного васкулита, отека дермы (рис. 1 см. на цв. вклейке) [1, 2, 12]. Полезными являются также такие обследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ) или скинтиграфия скелета для выявления изменений в костной ткани, а также пункция костного мозга для исключения гематоонкологического заболевания.

Как может быть установлен диагноз СШ? Диагностика и дифференциальная диагностика СШ. Диагностика СШ затруднена, задержка в постановке диагноза составляет более 5 лет в большинстве случаев [1–3]. В настоящее время в распознавании СШ помогают диагностические критерии, впервые опубликованные D. Lipsker и соавт. [2], модифицированные H. De Koning и соавт. [3], а впоследствии адаптированные диагностические критерии, принятые экспертами в Страсбурге [1]:

Обязательные критерии

Хронические уртикарные высыпания
Моноклональная IgM- или IgG-гаммапатия

Малые критерии

Рецидивирующая лихорадка
Нарушение процессов ремоделирования костной ткани с болями и без*
Нейтрофильная инфильтрация кожи при биопсии
Лейкоцитоз (нейтрофилез) $> 10\,000/\text{мм}^3$ и/или СРБ $> 30\text{мг/л}$

* Выявляется при скинтиграфии скелета или при МРТ, или повышение уровня щелочной фосфатазы.

Определенный диагноз:

2 обязательных + как минимум 2 малых (IgM) или 3 малых (IgG)

Вероятный диагноз:

2 обязательных + как минимум 1 малый (IgM) или 2 малых (IgG)

Однако они нуждаются в дальнейшем анализе, установлении чувствительности и специфичности, проведении проспективных сравнительных исследований с привлечением пациентов с похожими состояниями, включая болезнь Стилла у взрослых (БСВ), криоглобулинемию, хронические уртикарные васкулиты [11], криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS) [13, 14]. Прежде чем будет установлен диагноз СШ, требуется исключить следующие заболевания:

Кожные изменения

БСВ
CAPS, особенно синдром Макла—Уэллса (MWS) и другие моногенные АВЗ
Уртикарный васкулит
Криоглобулинемический васкулит
Системная красная волчанка
Гипокомплементемический васкулит
Хроническая идиопатическая крапивница
ЛПЗ
МКГП
МКГП неизвестной природы (MGUS)

В связи с этим пациенты с СШ наблюдаются такими специалистами, как дерматологи, аллергологи, иммунологи, гематологи и ревматологи. К последним больные направляются чаще всего для исключения диффузных заболеваний соединительной ткани, БСВ, так как эта патология по своим проявлениям наиболее похожа на СШ, характеризуется уртикарными высыпаниями, лихорадкой, суставными проявлениями, лейкоцитозом, МОФВ и не имеет специфических диагностических маркеров. Однако некоторые признаки позволяют дифференцировать одно заболевание от другого. К ним относятся, например, наличие фарингита в дебюте, значительное повышение уровня ферритина, отсутствие МКГП при БСВ. Поскольку согласно современным воззрениям СШ является предвестителем АВЗ, его легко перепутать с некоторыми из них, особенно с CAPS — MWS [13, 14]. Однако важными дифференциально-диагностическими признаками являются более ранний возраст дебюта при моногенных АВЗ, которые обусловлены генетической мутацией, что является необходимым для постановки диагноза, частое наличие семейной агрегации, отсутствие МКГП. Не стоит забывать также о MGUS, которая нередко встречается у пожилых пациентов даже в сочетании с хронической уртикарией [1, 15].

Течение, прогноз, лечение СШ. Течение заболевания хроническое, но не характеризуется тяжелыми отдаленными нарушениями. Прогноз вариабелен. Известно о 3 случаях развития АА-амилоидоза, связанного с персистенцией системного воспаления [3, 9, 16]. У 15–20% пациентов впоследствии развиваются ЛПЗ, в частности макроглобулинемия Вальденстрема, что является фактором, ухудшающим прогноз [1, 5, 10]. Риск ее развития увеличивается по мере увеличения длительности болезни (через 10 лет у 15%, через 20 лет у 27%). Могут развиваться и другие онкологические заболевания: лимфоплазмоцитарная лимфома, миелоидная болезнь, В-клеточная лимфома и др. [10, 17]. По данным O. Sotmbi и соавт. [7], из клиники Мейо (США), полученным в результате 40-летнего наблюдения за 20 пациентами, ЛПЗ развились у 45%. В связи с этим неслучайно некоторые авторы рассматривают СШ как «паранеопластический феномен» [1, 3].

Тактика лечения при СШ должна быть направлена в первую очередь на купирование воспалительных симптомов и предотвращение тяжелых осложнений. Опыт лечения пациентов с СШ показал, что в случае ограниченных обострений воспалительного процесса при наличии костных и суставных болей короткими

курсами возможно применение НПВП, особенно ибупрофена. Использование антигистаминных препаратов, талидомида не приводит к улучшению. Глюкокортикостероиды (ГКС) уменьшают выраженность симптомов у 39%, однако ввиду развития известных побочных проявлений не могут использоваться в качестве основной стратегии терапии. Традиционные базисные противовоспалительные препараты: метотрексат, азатиоприн, циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), а также плазмаферез неэффективны [1, 3, 9, 10, 18, 19]. Имеются данные об успешном применении Refloxacin mesylate у больных с СШ [20].

Разработанный экспертами алгоритм лечения и ведения больных с определенным или вероятным СШ основан на дифференциации в значимости от нарушения качества жизни (КЖ) больных и персистенции МОФВ и представлен на рис. 2 [1]. Согласно разработанным рекомендациям у пациентов без значительного нарушения КЖ и без персистенции воспаления (СРБ <30 мг/л) используются колхицин, который эффективен примерно в 25% случаев, аминохинолиновые препараты [2]. Пациенты со значительными нарушениями по КЖ и/или персистенцией воспаления (СОЭ, СРБ) даже в отсутствие значительных симптомов нуждаются в адекватном лечении (см. рис. 2, б). В последние годы в некоторых публикациях (описание серии случаев) показана эффективность использования ингибитора ИЛ-1 анакинры 100 мг/сут подкожно (рекомендации уровня С) [1, 3, 9–11, 18, 19, 21]. А. Neel и соавт. [9] представили ретроспективный анализ 29 пациентов, получающих анакинру, и регистрировали полную ремиссию у 83% и частичную у 17%. Ни у одного пациента при среднем сроке наблюдения 9,5 года не развилось ЛПЗ. В отсут-

ствии эффекта от анакинры в первую очередь следует еще раз утвердиться в диагнозе, только после этого рассматривать вопрос о коррекции терапии: увеличение дозы анакинры до 200–300 мг, добавление колхицина, альтернативное применение тоцилизумаба [1, 11, 22]. При наступлении ремиссии длительностью более 2 лет лечение можно отменять, однако некоторые эксперты считают, что его нужно продолжить колхицином в течение 3–6 мес.

Имеются работы по применению пролонгированных ингибиторов ИЛ-1 — рилонацепта и канакинумаба у пациентов с СШ, однако сведения единичные, длительного опыта применения нет [1, 9, 11, 23–25]. Н. De Koning и соавт. [24] представили опыт применения канакинумаба каждые 4 нед по 150 мг подкожно у 3 женщин, страдающих СШ и ранее получавших анакинру. Полный ответ на терапию получен после первой инъекции в течение 6–16 ч у всех 3 пациенток. Нормализация уровня СРБ отмечена через 1 нед. Выраженные нежелательные явления отсутствовали. Исследование К. Krause и соавт. [26] подтвердило опыт применения канакинумаба в первом 4-месячном плацебо-контролируемом исследовании у 20 пациентов с СШ и показало быстрый и полный ответ на терапию, снижение уровня МОФВ достоверно чаще у получающих препарат по сравнению с плацебо [26]. Такого рода ответ на применение канакинумаба демонстрирует эффективность воздействия на ИЛ-1 β , а не на ИЛ-1 α , как при лечении анакинрой, что предполагает рассматривать ИЛ-1 β в качестве ключевого цитокина, ответственного за воспаление при СШ как при многих АВЗ, подтверждая тем самым его аутовоспалительную природу [24]. Единичные сообщения о применении ритуксимаба противоречивы [1, 10].

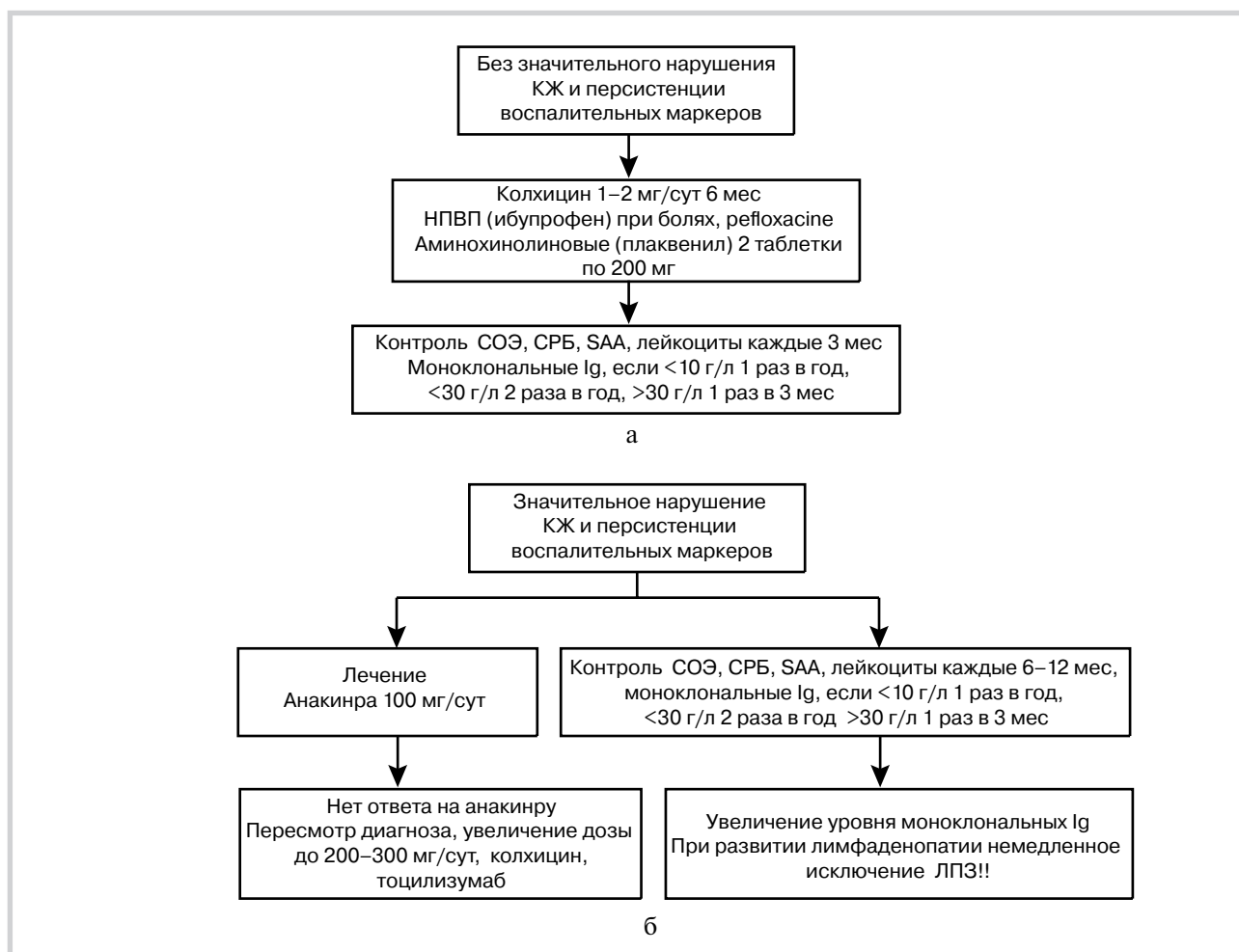


Рис. 2. Алгоритм лечения и ведения пациентов с определенным или вероятным СШ.

а — без значительного нарушения КЖ и персистенции МОФВ; б — при значительном нарушении КЖ и персистенции МОФВ.

Тактика ведения больных с СШ. При ведении пациентов с СШ необходимо тщательно контролировать воспалительную активность и выраженность МКГП. Маркеры воспаления (СРБ, СОЭ, САА, лейкоциты) должны определяться каждые 3 мес, при наличии ремиссии — 2 раза в год. Наличие МКГП должно контролироваться в зависимости от начального уровня Ig: менее 10 г/л 1 раз в год, менее 30 г/л 2 раза в год, более 30 г/л каждые 3 мес. Повышение уровня моноклональных Ig или появление лимфаденопатии служит тревожным сигналом развития ЛПЗ и обуславливает необходимость немедленного проведения пункции костного мозга и биопсии лимфатических узлов.

Описание случая. Мужчина П., 44 года, впервые поступил в НИИР им. В.А. Насоновой в ноябре 2013 г. с жалобами на кожные высыпания, эпизоды подъемов температуры тела до 38 °С, боли в коленных суставах. Из анамнеза заболевания известно, что с 40 лет после стресса появились рецидивирующие уртикарные высыпания, располагающиеся на туловище, конечностях, периодически сопровождающиеся умеренно выраженным зудом (рис. 3, а, б см. на цв. вклейке), эпизоды лихорадки до 38–39 °С, слабость, утомляемость, снижение концентрации внимания, иногда покраснение конъюнктивы, припухание век, ангионевротические отеки, гиперемия кожи кистей, боли в голенях, в анализах СОЭ 36 мм/ч, лейкоцитоз $18,7 \cdot 10^9$ /л. Лихорадка уменьшалась на фоне приема нимесулида, но высыпания не проходили. Находился на обследовании в кожно-венерологическом отделении с диагнозом хроническая рецидивирующая аллергическая крапивница, лечение десенсибилизирующими и антигистаминными препаратами с переменным успехом, прием ГКС с положительным, но временным эффектом. Пациент обследован в иммунологическом отделении, где установлен диагноз: идиопатическая крапивница с неуточненным иммунным механизмом. В НИИР при обследовании выявлены лейкоцитоз ($15,6–23,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 26–35 мм/ч, СРБ 82–107 мг/л (норма 0–5,0 мг/л), САА 127,0–174 мг/л (норма <6,4 мг/л), ферритин 415–717 мкг/л (норма 20–150 мкг/л), ревматоидный фактор (РФ), антиядерный фактор, а-ДНК отрицательные, комплемент С3, С4 в норме, ИЛ-1β в норме, ИЛ-6 37,8 пг/мл (норма до 5,9 пг/мл), α-фактор некроза опухоли 11,4 пг/мл (норма до 8,1 пг/мл). Анализ мочи в норме. По данным доплероэхокардиографии, небольшое количество жидкости в полости перикарда и левой плевральной полости. В круг дифференцируемых состояний включались ревматологические заболевания: системная красная волчанка и другие диффузные заболевания соединительной ткани, болезнь Стилла у взрослых, АВЗ из группы CAPS — синдром MWS. Молекулярно-генетический анализ на мутации в генах *NLRP3*, *MVK*, *TNFRSF1A*, ответственных за развитие наиболее распространенных моногенных АВЗ, показал отрицательный результат.

Предположен СШ. По данным иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи выявлена моноклональная секрция Мх ($5,2$ г/л). Секрция белка Бенс-Джонса не выявлена. Биопсия кожи: эпидермис с умеренными дистрофическими изменениями базального слоя клеток, дерма тонкая. Внутридермальные кровоизлияния, сосуды с утолщенными стенками, резко сужены, в периваскулярных пространствах единичные лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки и сегментоядерные нейтрофилы, умеренно выраженные очаговый некроз дермы. Описанные морфологические изменения неспецифичны. Рентгенограммы костей голеней: тенденция к незначительному утолщению кортикального слоя в области переднемедиального отдела большеберцовой кости. Компьютерная томография органов грудной клетки: лимфаденопатия медиастинальная, небольшое количество жидкости в перикарде. Проведена пункция костного мозга. ЛПЗ исключено. Диагноз СШ подтвержден.

Получал лечение: ГКС 20 мг/сут, метотрексат 20 мг подкожно 1 раз в неделю, курсы ВВИГ по 5–10 г 1 раз в 1–2 мес с первоначальным положительным эффектом, однако с возвращением всей симптоматики на фоне снижения дозы ГКС, с сохранением повышения уровня МОФВ. В дальнейшем отмечена плохая переносимость метотрексата в виде подъемов температуры тела, тошноты, слабости, в связи с чем в январе 2015 г. он отменен.

С учетом наличия достоверного диагноза СШ, риска развития амилоидоза, ЛПЗ, миеломной болезни, отсутствия эф-

фекта от терапии в апреле 2015 г. начата терапия ингибитором ИЛ-1 канакинумабом в дозе 150 мг подкожно 1 раз в 8 нед. На фоне лечения отмечена выраженная положительная динамика с купированием кожных высыпаний (рис. 3, г—ж см. на цв. вклейке), лихорадки, других проявлений болезни с улучшением самочувствия, нормализацией лабораторных показателей: лейкоциты $7,2 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 7–5 мм/ч, СРБ 12–9,3 мг/л (норма 0–5,0 мг/л), ферритин 58 мкг/л (норма 20–150 мкг/л), РФ, АНФ, а-ДНК отрицательные, комплемент С3, С4 в норме, анализ мочи в норме. К ноябрю 2015 г. полностью отменены ГКС и другая сопутствующая терапия. Уровень моноклональной секрции без динамики. Пациент продолжает работать, хорошо переносит физические нагрузки, занимается спортом, его КЖ соответствует таковому у здоровых мужчин его возраста. Переносимость терапии в целом удовлетворительная. Отмечаются боли в сухожилиях в области стоп, возникающие в первый месяц после введения препарата и прекращающиеся в последующем. По объективным причинам интервал между введениями канакинумаба составляет 3–4 мес, что не сопровождается признаками реактивации заболевания.

Обсуждение

СШ — крайне редкое заболевание, однако, как показывает опыт, может встретиться в практике врача ревматолога, аллерголога-иммунолога, дерматолога, а также гематолога. Истинная распространенность СШ, особенно в России к настоящему времени достоверно неизвестна. Гиподиагностика СШ, которая имеется не только в России, но и во всем мире связана в первую очередь с малой информированностью врачей об этом заболевании. Данные литературы немногочисленны и представлены в основном зарубежными публикациями.

Патогенез этого заболевания неясен, однако его принадлежность к группе АВЗ активно изучаемых в последние годы, определена, о чем свидетельствует указание на него в различных классификациях АВЗ как представителя мультифакторных (полигенных) АВЗ с поздним началом [5, 27–29]. Диагностика СШ затруднена. Наличие ярко выраженной картины системного воспаления, проявляющегося как типичными клиническими признаками, так и лабораторными МОФВ, обуславливает его сходство с некоторыми ревматическими заболеваниями и требует согласно алгоритму, принятому в ревматологии, проведения тщательной дифференциальной диагностики для исключения различных инфекционных, неопластических и других состояний, в том числе ревматических. Кроме того, в рамках большого спектра АВЗ порою трудно отличить одно от другого. Это касается в первую очередь группы CAPS [13].

Прогноз СШ вариабелен, спонтанных ремиссий не отмечается, а исход может быть драматичным ввиду риска развития ЛПЗ. В связи с этим многими авторами признается необходимость лечения таких пациентов. Терапевтические опции крайне ограничены и практически не опробованы в России. Применение наиболее эффективного средства — ингибитора ИЛ-1 анакинры, не зарегистрированного в Российской Федерации, затруднительно, а использование канакинумаба не по показаниям при СШ мало изучено и слишком дорогостояще, чтобы применяться в обычной практике, хотя и показало высокую эффективность как в некоторых зарубежных исследованиях, так и в приведенном нами клиническом случае [24–26]. Таким образом, проблема СШ — своевременной диагностики и терапии этого заболевания является актуальной и требует дальнейшего изучения, что возможно только в тесном сотрудничестве ревматологов с врачами других специальностей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

С.О. Салугина получает гонорары за выступления, финансирование поездок от фармацевтических компаний ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер». Е.С. Федоров получает гонорары за выступления, финансирование поездок от фармацевтических компаний ООО «Новартис Фарма», «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler Syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68:562-568.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler Syndrome Four new cases and review of the literature. *Medicine*. 2001;80:37-44.
- De Koning HD., Bodar EJ., van der Meer JW. Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler Syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:137-148.
- Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticaire chronique, lesions osseuses, macroglobulinemie IgM maladie de Waldenström. *Bull Soc Franc Derm Syph*. 1974;81:363.
- Lipsker D. The Schnitzler syndrome Orphanet *Journal of Rare Diseases*. 2010;5:38-45.
- Saurat JH, Schifferly J, Steiger G et al. Anti-interleukin-1 alpha autoantibodies in humans: characterization, isotype distribution and receptor-binding inhibition-higher frequency in Schnitzler's syndrome (urticaria and macroglobulinemia). *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:244-56.
- Sokumbi O, Drage LA, Peters MS. Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: the Mayo Clinic experience (1972-2011). *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1289-1295.
- Tinazzi E, Puccetti A, Patuzzo G et al. Schnitzler syndrome, an autoimmune-autoinflammatory syndrome: report of two new cases and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011;10:404-409.
- Neel A, Henry B, Barbarot S et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler syndrome: a french multicenter study Autoimmunity. *Reviews*. 2014;13:1035-1041.
- Eiling E, Moller M, Kreiselmaier I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:361-364.
- Zuberbier T, Maurer M. Urticarial Vasculitis and Schnitzler Syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014; 34:141-147.
- De Castro FR, Masouye I, Winkelmann RK, Saurat JH. Urticarial pathology in Schnitzler's (hyper-IgM) syndrome. *Dermatology*. 1996;193:94-99.
- Гатторно М. Кристопин-ассоциированный периодический синдром (репринт). *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(1):57-62. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1372>
- Caso F, Rigante D, Vitale A et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology*. 2013;Article ID513782,15pages. <https://doi.org/10.1155/2013/513782>
- Jain T, Offord CP, Kyle RA, Dingli D. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematol*. 2013;98(10): 1581-1585.
- Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol*. 2008;158:182-184.
- Dalle S, Balme B, Sebban C et al. Schnitzler syndrome associated with systemic marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2006;155:827-829.
- Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernandez-Luna JL. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2226-2227.
- Gran JT, Midtvedt Q, Haug S, Aukrust P. Treatment of Schnitzler syndrome with anakinra: report of three cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:74-79.
- Asli B, Bievenu B, Cardoliani F et al. Chronic Urticaria and Monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome). Report of 11 cases treated with Pefloxacin. *Arch Dermatol*. 2007;143:1046-1050.
- Billey T, Beldjerd M, Popa L, Lassoued S. Schnitzler syndrome: a dramatic improvement with anakinra. *Presse Med*. 2010;39:1338-1339.
- Krause K, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:848-850.
- Krause K, Weller K, Stefaniak R, Wittkowski H, Altrichter S, Siebenhaar F et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy*. 2012;67:943-950.
- De Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer JW, Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128: 1352-1354.
- Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:413-416.
- Krause K, Tsianakas A, Wagner N et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: a multicenter randomized placebo-controlled study. 2016; *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep 19. pii: S0091-6749(16)30968-X. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.041>
- Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial auto-inflammatory diseases. *Frontiers un Immunology*. 2013;4:351.
- Masters SL, Simon A, Aksetijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammatory: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:621-668.
- Eiling E, Schroder JO, Gross WL et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy — an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:626-631.

Поступила 22.12.16

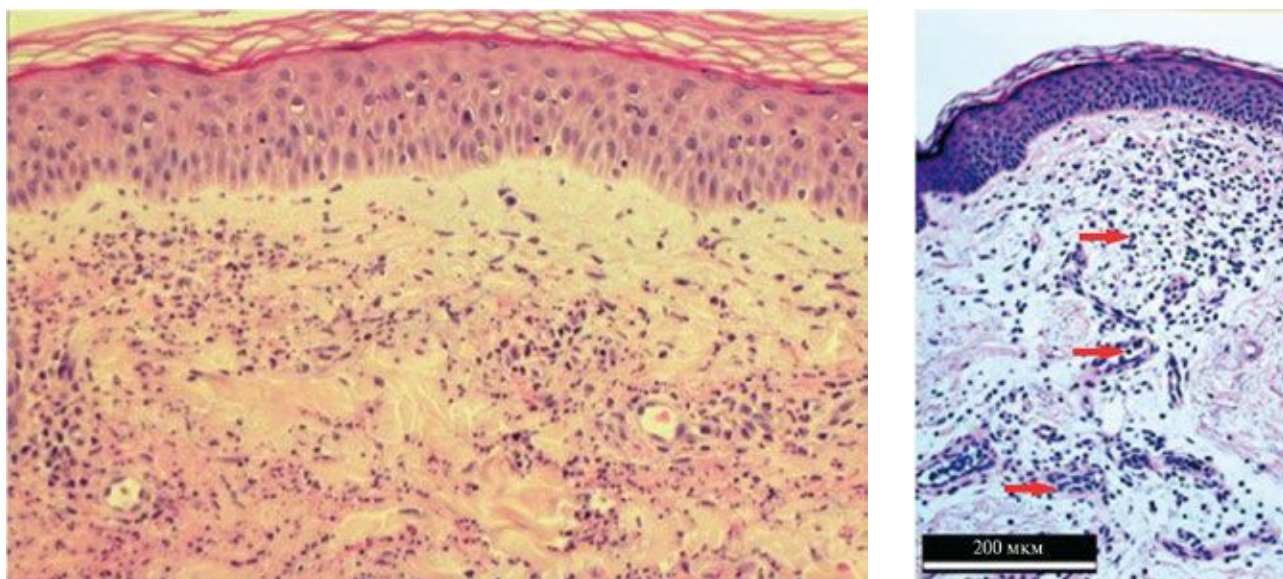


Рис. 1. Гистологическая картина СШ: нейтрофильная инфильтрация дермы без васкулита и значительного отека [5].



Рис. 3. Внешний вид пациента П., страдающего СШ.

а, б — кожные высыпания (пятнисто-папулезные, эритематозные, уртикарные); г—д— купирование кожной симптоматики на фоне лечения канакинумабом (г, е — до начала лечения; д, ж — на фоне лечения).