

# Синдром Шнитцлер – опыт диагностики, подходы к терапии, ведение пациентов по данным многоцентровой российской когорты

С.О. Салугина<sup>1</sup>, А.В. Торгашина<sup>1</sup>, Е.Ю. Борзова<sup>2,3</sup>, В.В. Рамеев<sup>2</sup>, В.Р. Городецкий<sup>1</sup>, Е.С. Федоров<sup>1</sup>, Н.В. Муравьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup>Niigata University 950-2181, Japan, Niigata, Nishi-ku, 8050 Ikarashi 2-no-cho

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>3</sup>Niigata University 950-2181, Japan, Niigata, Nishi-ku, 8050 Ikarashi 2-no-cho

**Контакты:** Салугина Светлана Олеговна, [rafon1@yandex.ru](mailto:rafon1@yandex.ru)

**Contacts:** Svetlana Salugina, [rafon1@yandex.ru](mailto:rafon1@yandex.ru)

Поступила 07.07.2023

Принята 18.09.2023

**Цель** исследования – представить опыт диагностики, ведения, терапии ингибиторами интерлейкина (иИЛ) 1 пациентов с синдромом Шнитцлер (СШц) по данным многоцентровой российской когорты.

**Материал и методы.** В наблюдательное исследование за 10-летний период (2012–2022 гг.) из двух центров (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России) включено 17 пациентов с СШц, которые поступали в стационар или наблюдались амбулаторно, среди них 8 женщин и 9 мужчин. Диагноз у всех соответствовал Страсбургским диагностическим критериям.

**Результаты.** Возраст пациентов на момент включения в исследование варьировал от 25 до 81 года (медиана – 53 [46; 56] года), возраст дебюта болезни – от 20 до 72 лет (медиана – 46 [39; 54] лет), длительность заболевания до постановки диагноза – от 1 до 35 лет, у 3 больных она превышала 10 лет, у остальных составляла от 1 до 8 лет (медиана – 6,5 [3; 6] лет). Всем пациентам на догоспитальном этапе были исключены инфекционные и лимфопролиферативные заболевания, моногенные аутовоспалительные заболевания (АВЗ) – CAPS, TRAPS, HIDS. У всех направляющим диагнозом была болезнь Стилла взрослых (БСВ). Клинические проявления заболевания у всех пациентов включали: утомляемость, вялость, усталость, уртикарные кожные высыпания и лихорадочный синдром; в 6 (35,3%) случаях высыпания сопровождалась зудом. Оссалгии выявлены у 12 (70,6%), артралгии – у 16 (94,1%), артрит – у 9 (52,9%), миалгии – у 7 (41,2%), потеря веса – у 4 (23,5%), лимфаденопатия – у 6 (35,3%), увеличение печени – у 6 (35,3%), перикардит – у 4 (23,5%), ангиотеки – у 6 (35,3%), покраснение и сухость в глазах – у 3 (17,6%), боли в горле – у 2 (11,8%), боли в животе – у 1 (5,9%), дистальная полинейропатия – у 2 (11,8%), парестезии – у 1 (5,9%), хондрит ушных раковин – у 1 (5,9%) больного. Моноклональная гаммапатия выявлялась в 100% случаев с уровнем секреции 2,9–15,1 г/л: IgMκ ( $n=10$ ; 64,7%), реге – IgMλ ( $n=2$ ), IgGκ ( $n=2$ ), IgGλ ( $n=1$ ), IgAλ ( $n=1$ ). Белок Бен-Джонса не выявлен ни у одного. У всех пациентов отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). 16 (94,1%) пациентов до включения в исследование получали глюкокортикоиды (ГК) с временным эффектом и его ускользанием при снижении дозы или отмене, 7 – базисные противовоспалительные препараты, включая метотрексат ( $n=5$ ), гидроксихлорохин ( $n=2$ ), циклофосфамид ( $n=1$ ); все применяли нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, генно-инженерные биологические препараты, включая анти-В-клеточный препарат ритуксимаб ( $n=1$ ), моноклональные антитела к IgE – омализумаб ( $n=2$ ; 1 – без эффекта, 1 – частичный эффект), иИЛ-1 канакинумаб ( $n=10$ ; 58,8%) подкожно 1 раз в 8 недель, анакинру ( $n=4$ ; 23,5%) подкожно ежедневно. Длительность применения анакинры, которая назначалась в тестовом режиме, варьировала от 1 недели до 2,5 месяцев с дальнейшим переключением на канакинумаб у 3 пациентов. Длительность использования канакинумаба к моменту анализа колебалась от 7 месяцев до 8 лет. На фоне лечения иИЛ-1 у 10 из 11 больных (90,9%) получен полный ответ со стороны клинических проявлений заболевания, а также снижение СОЭ и уровня СРБ в течение нескольких дней. У 1 пациентки на введение анакинры получен частичный ответ, а при переходе на канакинумаб эффект от лечения был окончательно утерян. Одна пациентка получала иИЛ-6 в течение 8 месяцев с неполным эффектом и переходом на анакинру с положительной динамикой. Таким образом, изначально анакинра была назначена 4 пациентам и заменена на канакинумаб у 2 из них; канакинумаб как первый препарат начали получать 7 пациентов. Лечение анакинрой было продолжено у 2, канакинумабом – у 9 больных. У 1 пациента ввиду стойкого отсутствия рецидивов интервал между введениями канакинумаба был увеличен до 5 месяцев без признаков реактивации, однако в последующем на фоне стресса и рецидивов заболевания интервалы были сокращены до 4 месяцев. У этого же пациента на фоне лечения родился здоровый ребенок. Переносимость терапии у всех пациентов была удовлетворительной, серьезных нежелательных явлений не отмечено.

**Заключение.** СШц – редкое мультифакториальное/не моногенное АВЗ, которое необходимо дифференцировать с рядом ревматических заболеваний и других АВЗ. Дебют во взрослом возрасте, наличие рецидивирующих уртикарных высыпаний в сочетании с лихорадкой и другими проявлениями системного воспалительного ответа являются показанием для обследования на моноклональную секрецию. Применение иИЛ-1 короткого или длительного действия является высокоэффективным и безопасным методом лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** аутовоспалительные заболевания, синдром Шнитцлер, моноклональная гаммапатия, терапия, ингибиторы ИЛ-1, канакинумаб, анакинра

**Для цитирования:** Салугина СО, Торгашина АВ, Борзова ЕЮ, Рамеев ВВ, Городецкий ВР, Федоров ЕС, Муравьева НВ. Синдром Шнитцлер – опыт диагностики, подходы к терапии, ведение пациентов по данным многоцентровой российской когорты. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):711–722.

## SCHNITZLER'S SYNDROME – DIAGNOSTIC EXPERIENCE, APPROACHES TO THERAPY, PATIENT MANAGEMENT ACCORDING TO A MULTICENTER RUSSIAN COHORT

Svetlana O. Salugina<sup>1</sup>, Anna V. Torgashina<sup>1</sup>, Elena Yu. Borzova<sup>2,3</sup>, Vilen V. Rameev<sup>2</sup>, Vadim R. Gorodetskiy<sup>1</sup>, Evgeny S. Fedorov<sup>1</sup>, Natalia V. Muravyeva<sup>1</sup>

**The aim** – to present the experience of diagnosis, management, and therapy with IL-1 inhibitors in patients with Schnitzler's syndrome (SchS) according to a multicenter Russian cohort.

**Materials and methods.** In an observational retrospective study for a 10-year period (2012–2022), 17 patients with SchS who were admitted to the hospital or were observed on an outpatient basis, among them 8 women, 9 men, were included in the study. The diagnosis of all corresponded to the Strasbourg diagnostic criteria.

**Results.** The age of patients ranged from 25 to 81 years (Me 53 [46; 56] years). The age at the time of the onset of the disease ranged from 20 to 72 years (Me 46 [39; 54] years), the duration of the disease before diagnosis ranged from 1 to 35 years (Me 6.5 [3; 6] years), in 3 it exceeded 10 years, in the rest it ranged from 1 to 8 years. Infectious and lymphoproliferative diseases, monogenic AIDS (CAPS, TRAPS, HIDS) were excluded from all patients at the prehospital stage. The guiding diagnosis for all was Still's disease in adults. Clinical manifestations of the disease included: fatigue, lethargy, rash and fever in all, skin elements were urticarial in all, accompanied by itching in 6 (37.5%). Bone pain had 12 (70.6%), arthralgia – 16 (94.1%), arthritis – 9 (52.9%), myalgia – 7 (41.2%), weight loss in 4 (23.5%). Lymphadenopathy (6), enlarged liver (6), pericarditis (4), angioedema (6), redness and dryness in the eyes (3), sore throat (2), abdominal pain (1), distal polyneuropathy (2), paraesthesia (1), chondritis of the auricles were less common (1). Monoclonal gammopathy was detected in all with a secretion level of 2.9–15.1 g/l: IgMκ ( $n=10$  (64.7%)), less often IgMλ ( $n=2$ ), IgGκ ( $n=2$ ), IgGλ ( $n=1$ ), IgAλ ( $n=1$ ). Ben-Jones protein was not detected in any of them. All patients had an increase in the level of ESR, CRP. 16 patients before inclusion in the study received GC (94.1%) with a temporary effect and its escape with dose reduction or cancellation, DMARD – 7, among them methotrexate (5), hydroxychloroquine (2), cyclophosphamide (1), also NSAIDs and antihistamines in all, biological drugs: anti-B-cell the drug rituximab (1), monoclonal AT to IgE – omalizumab in 2 (1 – without effect, 1 – partial effect). 11 patients were prescribed IL-1: canakinumab – 9 (52.9%) subcutaneously once every 8 weeks, anakinra – 4 (23.5%) subcutaneously daily. The duration of taking anakinra, which was prescribed in the test mode, ranged from 1 week to 2.5 months with a further switch to canakinumab in 3. The duration of taking canakinumab at the time of analysis ranged from 7 months to 8 years. Against the background of treatment with IL-1, 10 out of 11 (90.9%) received a complete response from the clinical manifestations of the disease and a decrease in the level of ESR and CRP within a few days. In 1 patient, a partial response was received to the administration of anakinra, and when switching to canakinumab, the effect of treatment was finally lost. 1 patient received IL-6 for 8 months with incomplete effect and transition to IL-1 with positive dynamics. In 1 patient, due to the persistent absence of relapses, the interval between canakinumab injections was increased to 5 months without signs of reactivation, but subsequently, against the background of stress and relapses of the disease, the intervals were reduced to 4 months. A healthy child was born in the same patient on the background of treatment. The tolerability of therapy was satisfactory in all patients, no SAE was noted.

**Conclusion.** SchS is a rare multifactorial/non-monogenic AID that needs to be differentiated from a number of rheumatic diseases and other AIDS. The onset in adulthood, the presence of recurrent urticarial rashes in combination with fever and other manifestations of a systemic inflammatory response are indications for examination for monoclonal secretion. The use of short- or long-acting IL-1 is a highly effective and safe option in the treatment of such patients.

**Key words:** auto-inflammatory diseases, Schnitzler's syndrome, monoclonal gammopathy, therapy, IL-1 inhibitors, canakinumab, anakinra

**For citation:** Salugina SO, Torgashina AV, Borzova EYu, Rameev VV, Gorodetskiy VR, Fedorov ES, Muravyeva NV. Schnitzler's syndrome – diagnostic experience, approaches to therapy, patient management according to a multicenter Russian cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):711–722 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2023-711-722

Изучение аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) в мире активно продолжается и касается не только наиболее распространенных моногенных АВЗ (мАВЗ), таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes), синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли (TRAPS, tumor necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome), семейная средиземноморская лихорадка (FMF, familial mediterranean fever), синдром гипериммуноглобулинемии D/гипер-IgD синдром/синдром дефицита мевалонаткиназы (HIDS/MKD), но и менее часто встречающихся мультифакториальных нозологий [1–3]. Синдром Шнитцлер (СШц) – редкое АВЗ мультифакториальной/немоногенной природы с дебютом во взрослом возрасте, характеризующееся рецидивирующими уртикарными высыпаниями в сочетании с моноклональной гаммапатией, а также другими проявлениями системного воспалительного ответа (лихорадкой, мышечной/суставной/костными болями, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ)) [1–11]. Дифференциальный диагноз включает ряд заболеваний, в том числе болезнь Стилла взрослых (БСВ), CAPS и другие, которые также относятся к АВЗ и, как и СШц, включены в их классификацию [12].

Пациенты с этими заболеваниями нередко госпитализируются в ревматологический стационар, поскольку имеют много общего в клинической и лабораторной картине (табл. 1) [13].

Согласно Страсбургским критериям, для постановки диагноза СШц необходимо наличие двух основных признаков: персистирующих высыпаний по типу крапивницы и моноклональной гаммапатии, преимущественно IgMκ, и двух или трех дополнительных критериев (табл. 2) [6, 14–16].

Кроме того, могут присутствовать общеконституциональные симптомы (лихорадка, утомляемость, потеря веса и др.), лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и другие редкие проявления [4, 6, 11, 15–17]. У пациентов с СШц, особенно с течением времени, нарастает риск развития онкогематологической патологии – макроглобулинемии Вальденстрема (встречается в 15–20% случаев), а также АА-амилоидоза – у небольшой части больных (3%) [4, 6, 7, 18, 19].

Ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 1 (анакинра, канакинумаб) не имеют зарегистрированного показания для СШц, однако показали высокую эффективность и хорошую переносимость у этих больных по данным небольшого числа многоцентровых исследований и практического опыта [13, 20–33].

**Таблица 1.** Сравнение основных симптомов при синдроме Шнитцлер, болезни Стилла взрослых, CAPS [13]

Симптомы	Синдром Шнитцлер	Болезнь Стилла взрослых	CAPS
Возраст	>50 лет	15–26 и 36–46 лет	Детский
Лихорадка	Да	Да	Да
Боли в горле	Нет	Да	Нет
Кожная сыпь	Уртикария	Пятнистые, лососевого цвета	Уртикария
Кожная биопсия	Нейтрофильное воспаление	Нейтрофильное воспаление	Нейтрофильное воспаление
Суставы и кости	Боли в костях	Артралгии/артрит	Боли в костях, артралгии, транзиторный артрит
СРБ	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Ферритин	↑	↑↑↑	↑
Лейкоцитоз с нейтрофилезом	Типично >80% нейтрофилов	Типично >80% нейтрофилов	Возможно, во время обострения
Щелочная фосфатаза	↑↑	Нет данных	Нет данных
Сцинтиграфия скелета	Усиление костного метаболизма	Нет данных	Нет данных
Парапротеинемия	Всегда	Отсутствует	Отсутствует
ГК	Нет ответа	Да	Нет ответа
БПВП	Нет ответа	Да	Нет ответа
ИЛ-1 ингибиторы	Эффективны (90%)	Эффективны	Эффективны
ИЛ-6 ингибиторы	Могут быть эффективны	Эффективны	Могут быть эффективны
Осложнения	Лимфопролиферация	САМ	АА-амилоидоз
	АА-амилоидоз	Суставные изменения Редко АА-амилоидоз	
Генетика	Полигенное	Полигенное	Моногенное (АД, <i>NLRP3</i> ген)
	Описан мозаицизм		

**Примечание:** CAPS – криопирин-ассоциированные периодические синдромы (*cryopyrin-associated periodic syndromes*); СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИЛ – интерлейкин; САМ – синдром активации макрофагов

**Таблица 2.** Страсбургские диагностические критерии синдрома Шнитцлер [6, 14–16]

<b>Обязательные критерии</b>	Хронические уртикарные высыпания
	Моноклональная IgM- или IgG-гаммапатия
<b>Малые критерии</b>	Рецидивирующая лихорадка
	Нарушение процессов ремоделирования костной ткани с болями и без
	Нейтрофильная инфильтрация кожи в биоптате
	Лейкоцитоз (нейтрофилез) >10000/мм <sup>3</sup> и/или ↑ СРБ>30 мг/л
<b>Определенный диагноз:</b> 2 обязательных + как минимум 2 малых (IgM) или 3 малых (IgG)	
<b>Вероятный диагноз:</b> 2 обязательных + как минимум 1 малый (IgM) или 2 малых (IgG)	

Впервые пациентов с СШц в 1974 г. описала французский дерматолог L. Schnitzler [34], чьим именем и было названо данное заболевание. Позднее были опубликованы описания случаев, материалы наблюдений малочисленных групп [4, 6, 8, 13, 32–38], а также больших когортных исследований с числом пациентов от 20–30 до более 200 [4, 6, 11, 16, 38–41]. В настоящее время в мире известно примерно о 300–350 больных с СШц [6, 11, 16, 36], что дает основание отнести его к орфанным заболеваниям. Страдают преимущественно жители Западной Европы. Однако имеются описания случаев СШц в китайской популяции, Корею, Австралии, США и Японии [8, 13, 36, 40, 41]. В России данное заболевание изучается не так давно, описаний в литературе мало [32, 42]. В реальной практике такие пациенты редки, что отчасти связано с гиподиагностикой, обусловленной недостаточной информированностью врачей об этом заболевании. Также на задержку диагноза может влиять тот факт, что формирование полной картины,

в том числе выявление моноклональной секреции, может быть отсрочено.

Патогенез СШц до конца не изучен. Одна из ранних гипотез предполагала отложение IgM-парапротеина, приводящее к образованию иммунных комплексов и активации каскада комплемента, что лежит в основе кожных проявлений СШц. Другие механизмы связаны с неконтролируемой активацией интерлейкина (ИЛ) 1α [34]; кроме ИЛ-1, также могут быть задействованы и другие цитокины (ИЛ-6, ИЛ-17). Активно обсуждаются и в настоящее время не вызывают сомнений аутовоспалительные механизмы развития болезни [13, 35, 44, 45]. СШц присутствует в различных классификациях АВЗ как представитель мультифакториальных (полигенных) АВЗ с поздним началом [12]. Взаимоотношения системного воспаления и моноклонального компонента до конца не установлены. Пока нет объяснения и тому факту, что на фоне эффективной таргетной терапии уровень секреции практически не меняется.

Диагностика СШц затруднена. Наличие ярко выраженной картины системного воспаления, проявляющегося как типичными клиническими признаками, так и лабораторными острофазовыми маркерами, обуславливает его сходство с рядом воспалительных заболеваний и требует, согласно общепринятому алгоритму, проведения тщательной дифференциальной диагностики для исключения различных инфекционных, неопластических и других заболеваний, в том числе ревматических. Кроме того, и в рамках большого спектра МАВЗ порой бывает трудно отличить одно от другого. Это касается в первую очередь группы CAPS (см. табл. 1) [13], клинико-лабораторная картина при которых имеет большие сходства с СШц. Трудности дифференциального диагноза приводят к ошибочной диагностике таких нозологий, как БСВ, CAPS, системная красная волчанка (СКВ), и других ревматических и неревматических заболеваний, например, хронической рецидивирующей спонтанной крапивницы, гипокомплементарного уртикарного васкулита.

**Цель** исследования – представить опыт диагностики, ведения, терапии ингибиторами интерлейкина 1 пациентов с синдромом Шнитцлер по данным многоцентровой российской когорты.

### Материал и методы

В наблюдательное исследование включались пациенты с диагнозом СШц, соответствующие Страсбургским диагностическим критериям [6, 14–16], которые поступали в ревматологический стационар или наблюдались амбулаторно. В качестве таргетной терапии пациентам назначались

иИЛ-1: анакинра 100 мг в сутки подкожно ежедневно и/или канакинумаб 150 мг 1 раз в 8 недель подкожно. Решение о проведении лечения иИЛ-1 принималось на комиссии по назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или на консилиуме. Пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и публикацию фотографий.

### Результаты

За 10-летний период (2012–2022 гг.) из двух центров (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России) в исследование включено 17 пациентов с СШц, среди них 8 женщин и 9 мужчин в возрасте от 25 до 81 года (медиана – 53 [46; 56] года). Возраст на момент дебюта болезни варьировал от 20 до 72 лет (медиана – 46 [39; 54] лет), длительность заболевания – от 1 до 35 лет (медиана – 6,5 [3; 6] лет), у 3 пациентов она превышала 10 лет, у остальных колебалась от 1 до 8 лет. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 3.

Всем пациентам на догоспитальном этапе были исключены инфекционные и лимфопролиферативные заболевания; 9 пациентам проведена трепанобиопсия или костно-мозговая пункция (КМП), 5 – скintiграфия или позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ). У 9 пациентов проведено генетическое тестирование на мутации в генах *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK*, что позволило исключить основные МАВЗ (CAPS, TRAPS, HIDS/MKD). Большинство больных наблюдались аллергологами-иммунологами, дерматологами, гематологами,

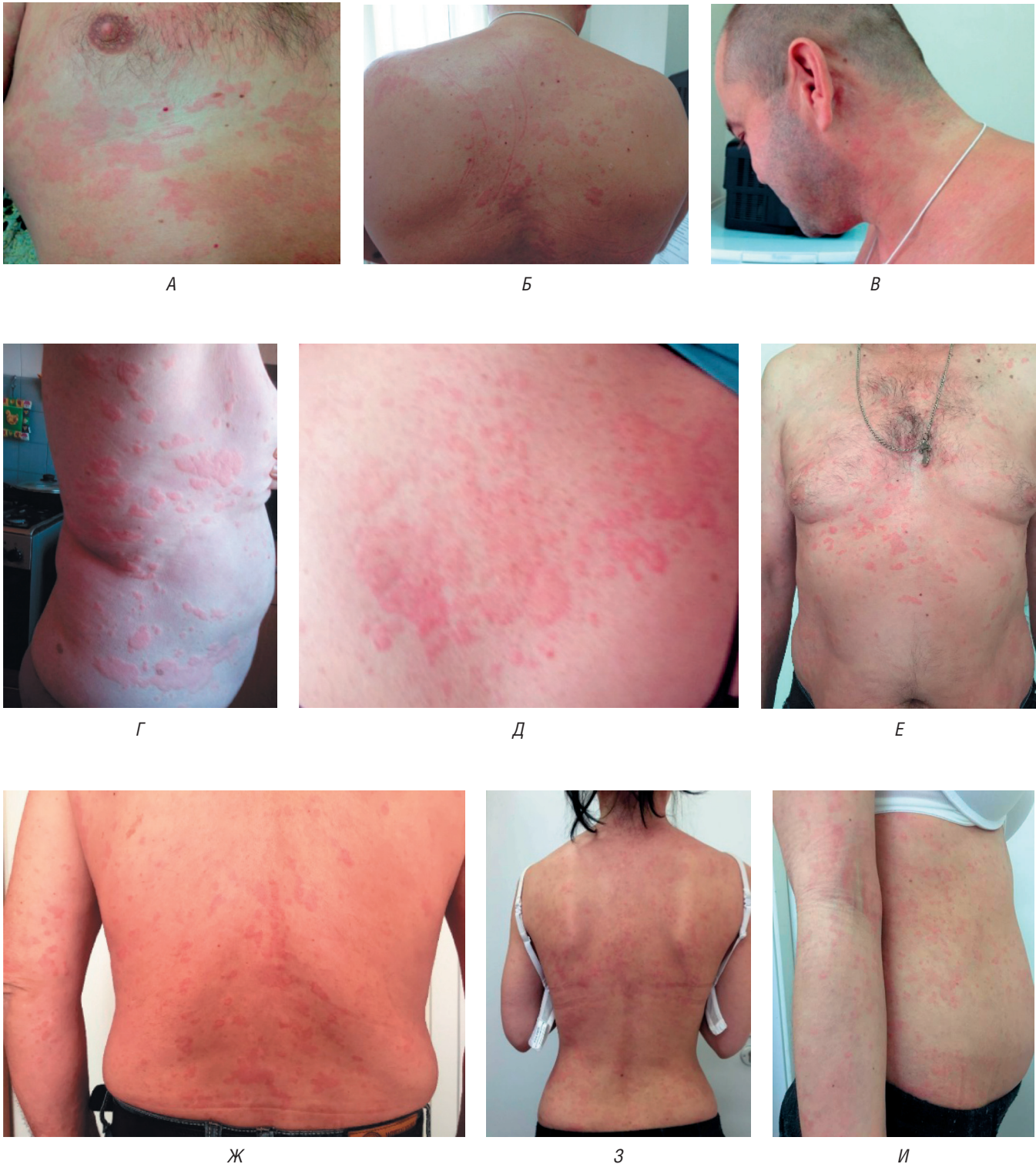
**Таблица 3.** Демографические и клинические характеристики, терапия пациентов с синдромом Шнитцлер

Пациенты	Пол	Возраст, лет	Сыпь	Лихорадка	Утомляемость	Артралгии	Артрит	Оссалгии	Моноклональная гаммапатия (г/л)							
									IgMκ	IgMλ	IgGκ	IgGλ	ГК	БПВП	Канакинумаб	Анакинра
1	М	44	+	+	+	+	-	+	7,1–5,2	-	-	-	+	+	+	-
2	М	50	+	+	+	+	-	-	-	6,4	-	-	+	-	-	-
3	Ж	32	+	+	+	+	+	+	4,7–7,8	-	-	-	+	+	+	-
4	М	56	+	+	+	+	+	+	7,6	1,36	-	-	+	+	+	+
5	Ж	68	+	+	+	+	-	+	-	-	5,1	-	+	+	+	+
6	Ж	81	+	+	+	+	+	+	9,1–11,2	-	-	-	+	-	+	-
7	Ж	25	+	+	+	+	+	+	-	-	-	10,7	+	+	+	+
8	М	56	+	+	+	+	-	+	4,3	-	-	-	+	+	+	-
9	Ж	45	+	+	+	+	-	+	15,1	-	-	-	+	-	-	-
10	М	50	+	+	+	-	-	+	5,1	-	-	-	+	-	-	-
11	М	70	+	+	+	+	-	+	5	-	-	-	+	-	-	-
12	Ж	53	+	+	+	+	+	+	-	-	13,5–14,3	-	+	-	-	-
13	М	53	+	+	+	+	+	-	9	-	-	-	-	-	+	-
14	М	53	+	+	+	+	+	+	7,7	-	-	-	+	-	+	-
15	М	47	+	+	+	+	+	-	-	-	-	9 (IgAλ)	+	+	-	-
16	Ж	55	+	+	+	+	-	-	2,9–6,6	-	-	-	+	-	+	-
17	Ж	55	+	+	+	+	+	-	10	-	-	-	+	-	-	+

**Примечание:** ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

реже – ревматологами, преимущественно с диагнозом хроническая идиопатическая спонтанная крапивница, уртикарный васкулит. Направительным диагнозом при поступлении в ревматологический стационар у всех была БСВ. У 15 пациентов симптоматика соответствовала определенному диагнозу СШц, у 2 – вероятному [6, 14–16]. У всех больных наблюдалась уртикарная сыпь и лихорадка

(рис. 1), в единичных случаях встречались эритематозные, пятнисто-папулезные высыпания у 2 – узловая эритема (рис. 2). Кожные высыпания были первым проявлением заболевания практически у всех больных. Только в одном случае в дебюте доминировала лимфаденопатия. Сыпь сопровождалась умеренным и непостоянным зудом у 6 (35,3%) больных.



**Рис. 1.** Уртикарные высыпания у пациентов с синдромом Шнитцлер: А, Б, В – пациент № 1; Г, Д – пациент № 5; Е, Ж – пациент № 8; З, И – пациент № 3



Рис. 2. Уртикарные (А), эритематозные (Б) высыпания, (В) узловая эритема у пациентки № 16

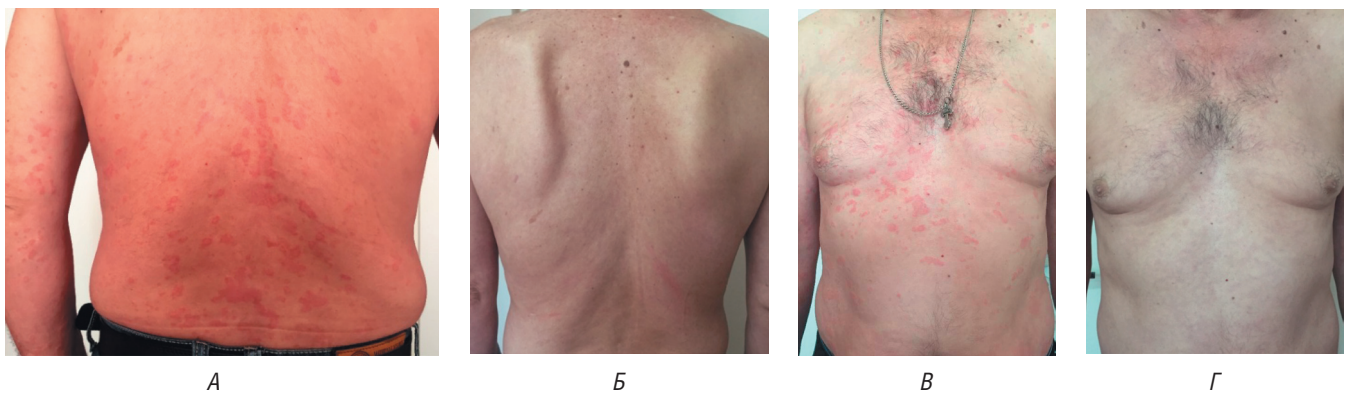


Рис. 3. Динамика кожных высыпаний на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 1 у пациента № 4: А, В – до лечения; Б, Г – на фоне терапии

Все больные жаловались на утомляемость, вялость, усталость; снижение веса наблюдалось в 4 (23,5%) случаях. У 12 (70,6%) пациентов отмечались оссалгии, у 16 (94,1%) – артралгии, у 9 (52,9%) – артрит, у 7 (41,2%) – миалгии, у 6 (35,3%) – лимфаденопатия с поражением разных групп лимфоузлов, в том числе средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, у 6 (35,3%) – увеличение печени, у 4 (23,5%) – перикардит, у 6 (35,3%) – ангиоотеки, у 3 (17,6%) – покраснение и сухость в глазах, у 2 (11,8%) – боли в горле, у 1 (5,9%) – боли в животе, у 2 (11,8%) – дистальная полинейропатия, у 1 (5,9%) – парестезии, у 1 (5,9%) – хондрит ушных раковин. Повышение уровня острофазовых маркеров воспаления выявлялось у всех больных (СОЭ варьировала от 28 до 140 мм/ч, уровень СРБ – от 29 до 369 мг/л). Концентрация ферритина исследовалась не у всех, в большинстве случаев не превышала норму и достигала максимальных значений (701–845 мкг/л при норме 20–150 мкг/л) у 2 пациентов в разгар обострения. Уровень компонентов комплемента и IgE оставался в пределах нормы. У 11 пациентов повышалось содержание IgM. У всех больных выявлялась моноклональная гаммапатия с уровнем секреции 2,9–15,1 г/л: преимущественно IgMk ( $n=10$ ; 64,7%), реже – IgMλ ( $n=2$ ), IgGk ( $n=2$ ), IgGλ ( $n=1$ ), IgAλ ( $n=1$ ) (табл. 3). Белок Бен-Джонса ни у одного пациента не выявлен.

У 7 больных выполнена биопсия кожи, выявлялись следующие изменения: периваскулярная инфильтрация из малых лимфоцитов и плазматических клеток, единичные тучные клетки (пациент № 10); мелкие периваскуляр-

ные инфильтраты из лимфоидных клеток (гранулоциты, гистиоциты) с формированием васкулитов (пациенты № 2, 11), мелкие лимфоидные клетки с примесью эозинофилов и нейтрофилов (пациент № 2); лейкоцитокластический васкулит (пациент № 2); реактивные изменения (пациент № 12). Единичным больным выполнялась биопсия лимфоузлов, которая демонстрировала при иммуногистохимическом исследовании реактивные изменения, поликлональную лимфоидную гиперплазию.

16 (94,1%) пациентов до включения в исследование получали глюкокортикоиды (ГК) от 20 до 30 мг в сутки в пересчете на преднизолон с временным эффектом и его ускользанием при снижении дозы или отмене, 7 больных – базисные противовоспалительные препараты, включая метотрексат ( $n=5$ ), гидроксихлорохин ( $n=2$ ), циклофосфамид ( $n=1$ ). У всех применялись нестероидные противовоспалительные препараты, антигистаминные препараты, ГИБП. Анти-В-клеточный препарат ритуксимаб получал 1 больной, моноклональные антитела к IgE омализумаб – 2 пациента (1 – без эффекта, 1 – с неполным ответом).

11 больным назначены иИЛ-1: канакинумаб ( $n=10$ ; 58,8%), анакинра ( $n=4$ ; 23,5%). Длительность применения анакинры, которая назначалась в тестовом режиме, варьировала от 1 недели до 2,5 месяцев с дальнейшим переключением на канакинумаб у 3 пациентов. Длительность применения канакинумаба к моменту анализа составляла от 7 месяцев до 8 лет. На фоне лечения иИЛ-1 у 10 из 11 (90,9%) больных получен полный ответ со стороны клинических проявлений заболевания, в первую очередь



Рис. 4. Кожные высыпания у пациентки № 6: А, Б – до лечения; В – на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 1

отмечалось исчезновение лихорадки и сыпи (рис. 3, 4) в течение нескольких дней, а также быстрое снижение СОЭ и уровня СРБ (за время одной госпитализации). Следует отметить, что у всех больных на фоне лечения иИЛ-1 уровень моноклональной секреции практически не менялся. Только у одной больной с IgGκ на фоне клинико-лабораторного благополучия отмечено его повышение с 5,1 до 26 г/л, что послужило поводом для тщательного динамического обследования на предмет развития опухолевого процесса, который, однако, выявлен не был.

У 3 пациентов (№ 4, 5, 7) после получения хороше-го ответа анакинры была заменена на канакинумаб с сохранением положительной динамики у 2 из них. У пациентки № 7 на введение анакинры получен частичный ответ, а при переходе на канакинумаб эффект от лечения был окончательно утерян. У пациентки № 16 ввиду отсутствия возможности продолжения терапии канакинумабом в регионе он был заменен на иИЛ-6 тоцилизумаб (получала в течение 8 месяцев). Удалось добиться нормализации лабораторных показателей воспалительной активности. Однако кожные высыпания, другие клинические проявления воспалительного процесса и общеконституциональные симптомы сохранялись, в связи с чем была возобновлена терапия иИЛ-1 анакинрой.

Таким образом, изначально анакинра была назначена 4 пациентам с переводом на канакинумаб в 2 случаях; канакинумаб как первый препарат начали получать 7 больных. Продолжили терапию анакинрой 2 пациента, канакинумабом – 9. У пациента № 1 ввиду стойкого отсутствия рецидивов интервал между введениями канакинумаба был увеличен до 5 месяцев без признаков реактивации, однако в последующем на фоне стрессов, связанных с трудовой деятельностью, и рецидивов заболевания интервалы были сокращены до 4 месяцев [32]. У этого же пациента на фоне лечения был зачат и родился здоровый ребенок. Переносимость терапии у всех пациентов была удовлетворительной, серьезных нежелательных явлений не отмечено.

### Обсуждение

СШц – редкое АВЗ мультифакториальной природы с началом во взрослом возрасте, с которым в своей практике могут встретиться врачи разных специальностей,

в том числе ревматологи, аллергологи-иммунологи, дерматологи, гематологи, нефрологи и др. Поводом для этого являются характерные неспецифические клинические и лабораторные воспалительные проявления, а также моноклональная гаммапатия. Имеются определенные трудности в оценке истинной распространенности СШц в мире и в России, поскольку такие больные могут скрываться под маской многих заболеваний, в том числе среди различных видов уртикарного васкулита и крапивницы, моноклональной гаммапатии неясной значимости (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance), пока диагноз не будет поставлен [40]. На это уходят иногда годы и даже десятилетия. По данным European Medicines Agency (EMA/COMP/43641/2014 от 23.09.2014), распространенность СШц составляет ~0,02 случая на 10 000 человек; по данным литературы известно о 320 случаях СШц [1, 11, 16, 37, 40]. Наибольшее число пациентов описано в США ( $n=79$ ), Франции ( $n=66$ ), а также в Германии ( $n=29$ ), Италии ( $n=18$ ), Испании ( $n=13$ ), Нидерландах ( $n=12$ ), имеются отдельные описания в Китае и Корею [11, 37, 38, 39, 41]. Большая когорта изучена в Японии (35 пациентов за 28 лет) [42]. По расчетным данным, больных СШц в возрасте старше 50 лет в Российской Федерации может быть около 130, а в возрасте старше 18 лет – более 200. Однако в реальной практике сведений о таком количестве пациентов нет. Мы наблюдали 17 больных, что представляется довольно большой группой для такого редкого заболевания и соответствует числу больных в некоторых европейских странах [38]. Данные литературы немногочисленны и представлены в основном зарубежными публикациями. В таблице 4 суммирован сравнительный анализ пациентов из различных исследований, в том числе из нашей когорты.

Предполагается, что выявление больных СШц возможно также среди пациентов с моноклональной IgM-гаммапатией неясного значения (MGUS) и с хронической уртикарией [40]. Так, по данным С. Q. Chu [41], среди 4103 пациентов с IgM MGUS и 8439 пациентов с хронической уртикарией было идентифицировано 46 больных СШц, в группе MGUS их число составило 1,5% [40, 46].

Соотношение мужчин и женщин в нашей когорте было примерно равным (1,2:1), что соответствует данным литературы [37, 40]. Из публикаций известно, что возраст дебюта составил в среднем 51 год, единичные больные

**Таблица 4.** Клинико-лабораторные признаки у пациентов с синдромом Шнитцлер по данным когортных исследований [4, 9, 15, 16, 38, 39] и собственные наблюдения

Признаки	de Koning H.D., 2014 [39]	Cusdorf L. и соавт., 2017 [15]	Rowczenio D.M. и соавт., 2018 [40]	Crisafulli F., 2020 [53]	Krause K. и соавт., 2020 [16]	Darrieutot-Laffite C. и соавт., 2020 [4]	Vanderschueren S. и соавт., 2017 [9]	Собственные данные
Число случаев	281	42	21	24	20	25	11	17
Возраст начала (лет)	Me=51	Me=56	Me=58	Me=56,5	–	Me=63	Me=55	Me=46 [39; 54]
Сыпь	281 (100)	42 (100)	21 (100)	24 (100)	20 (100)	25 (100)	11 (100)	17 (100)
Зуд	58 (21)	–	–	17 (71)	–	–	–	6 (35,3)
Лихорадка	203 (72)	36 (86)	21 (100)	23 (96)	9 (45)	15 (63)	9 (82)	17 (100)
Суставные/костные боли	155 (55)	16 (38)	21 (100)	–	20 (100)	18 (75)	10 (91)	16 (94,1)
Гепатоспленомегалия	41 (15)	5 (12)	–	–	–	–	1 (10)	6 (35,3)
Артралгии/артрит	192 (68)	–	–	20 (83)	–	–	–	16/9
Боли в костях	155 (55)	–	–	8 (33)	–	–	–	12 (70,6)
Потеря веса	45 (16)	–	(47)	9 (38)	–	14 (58)	–	4 (23,5)
Лимфаденопатия	72 (26)	16 (38)	5 (24)	7 (29)	–	7 (29)	7 (64)	6 (35,3)
Нейропатия	20 (7)	–	–	4 (17)	–	–	–	3 (17,6)
Повышение СОЭ/СРБ	174/179 (97)	36 (86)	–	24 (100)	–	25 (100)	11 (100)	17 (100)
Лейкоцитоз	115/153 (75)	18 (56,3)	–	17 (71)	–	–	–	11 (64,7)
Анемия	62/98 (63)	–	–	9 (38)	–	14 (56)	–	9 (52,9)
Гаммопатия	281 (100)	42 (100)	20 (95)	24 (100)	–	24 (100)	11 (100)	17 (100)
IgMκ	222 (79)	32 (76,2)	18(86)	12/22 (55)	14 (70)	19 (76)	–	10 (64,7)
IgMλ	22 (8)	–	–	1/22 (5)	1 (5)	1 (4)	–	2 (11,8)
IgGκ	13 (5)	–	–	6/22 (27)	2 (10)	1 (4)	–	2 (11,8)
IgGλ	4 (1)	–	–	5/22 (23)	2 (10)	2 (8)	–	1 (5,9)
Белок Бен-Джонса	14/62 (23)	–	–	6/23 (26)	–	–	–	0

**Примечание:** данные представлены как n (%), если не указано иначе; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

заболевали до 35 лет, известен даже случай появления симптомов у 1 пациента в 13-летнем возрасте [11, 17]. По нашим данным, медиана возраста дебюта была 46 лет, ни в одном случае СШц не дебютировал в детском возрасте, у 14 (82,4%) больных возраст дебюта был старше 18, но моложе 60 лет, только у 3 больных начало симптомов пришлось на возраст старше 60 лет (максимально – 72 года).

Задержка диагноза, по данным литературы, составила от 2,6 до 20 лет [15, 31]. В нашем исследовании она соответствовала длительности заболевания и варьировала от 1 до 35 лет (медиана – 6,5 [3; 6] лет). Несмотря на длительный срок до постановки диагноза у 3 наших пациентов (от 12 до 35 лет), в последние годы задержка диагноза уже не превышала 1–3 года, что свидетельствует о большей узнаваемости этого редкого заболевания. Отсрочка диагноза связана с недостаточной осведомленностью об этой редкой патологии, однако не следует забывать, что и формирование полного симптомокомплекса болезни может растягиваться на годы. Как правило, первым и основным признаком являлись рецидивирующие уртикарии, как у большинства наших больных, а другие симптомы присоединялись

с течением времени. У одной пациентки заболевание началось с лимфаденопатии, а впоследствии появились другие признаки. Особенностью данной пациентки было также наличие моноклона, представленного IgGκ; в процессе динамического наблюдения отмечено нарастание уровня секреции более 20 г/л, однако проведенное комплексное обследование не подтвердило факта развития какого-либо лимфопролиферативного или другого онкологического процесса, а также другой коморбидной патологии. Ей было продолжено введение иИЛ-1 канакинумаба с хорошим эффектом. Особенности каждого больного нужно учитывать и очень тщательно собирать анамнез.

К числу редких симптомов относится дистальная полинейропатия, наблюдавшаяся у 2 наших пациентов (11,8%). Судя по литературным данным, частота этого симптома у больных СШц может варьировать от 7 до 56%. Считается, что наиболее вероятно его связь с моноклональным протеином [38, 40].

Неспецифическая воспалительная симптоматика служит поводом для пролонгированного диагностического пути и исключения различных нозологий неревматического круга. В первую очередь это касается инфекционных



и онкогематологических заболеваний. Проведение таких диагностических манипуляций, как КМП и трепанобиопсия, а также использование лучевых методов обследования (компьютерной томографии (КТ), сцинтиграфии или магнитно-резонансной томографии (МРТ)) позволяет исключить серьезные жизнеугрожающие заболевания, что было сделано у части наших пациентов, однако обязательными эти исследования в повседневной практике пока не стали. Данные процедуры с успехом используются при обследовании больных с подозрением на СШц, но в официальных рекомендациях они пока не упоминаются. Неспецифические костные боли являются одним из основных проявлений СШц и включены в критерии. Попытки выявления причин этих болей привели к идентификации у таких пациентов неспецифических воспалительных очагов в костной ткани по типу хронического небактериального остеомиелита. С. Dariguetort-Laffite и соавт. [4] при сцинтиграфическом обследовании 25 пациентов с СШц в 85% случаев обнаружили воспалительные очаговые изменения в костях, коррелирующие с клинической активностью и уровнем СРБ. Сходные изменения описаны и другими авторами [47–50]. Также был отмечен выраженный ответ на терапию иИЛ-1 со стороны как клинико-лабораторных проявлений, так и очагового процесса в костях. В настоящем исследовании мы не выявили подобных изменений в костях, что связано в первую очередь с отсутствием необходимых исследований (сцинтиграфия скелета, МРТ всего тела) у большинства больных (исследование проведено только в 5 случаях).

Известно, что СШц может сопровождаться развитием онкологического процесса (макроглобулинемия Вальденстрема). Ни у одного из наших пациентов он не обнаружен. Однако не следует забывать и о коморбидности. Так, у 2 наших больных выявлялась онкологическая патология, не связанная с основными проявлениями СШц. У пациента № 13 дебют уртикарных высыпаний и лихорадки совпал с выявлением рака простаты, однако после лечения и несмотря на стойкую ремиссию опухоли, в т. ч. по результатам ПЭТ-КТ, проявления СШц сохранялись в течение 2 лет до назначения иИЛ-1. У пациентки № 16 в анамнезе был выявлен рак шейки матки и правого яичника, она была оперирована, лучевая и химиотерапия не проводились, проявления СШц сохранялись до назначения иИЛ-1. У обоих больных терапия иИЛ-1 оказалась успешной и не вызвала ухудшения со стороны онкологических заболеваний. Несомненно, такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Выявление моноклональной гаммапатии является ключевым моментом в диагностике СШц. Об этом свидетельствуют и критерии, и множество публикаций, и практический опыт [15, 37]. В нашей когорте у всех больных она была выявлена, что в сочетании с другими критериями позволило поставить определенный диагноз в большинстве случаев. Вероятный диагноз установлен у 2 пациентов и был обусловлен типом гаммапатии (IgG) (табл. 5), тогда как остальные больные имели классический ее тип. Согласно данным литературы, у большинства пациентов с СШц моноклон представлен IgMκ (70–94%) [37–39]. В нашей когорте также отмечено его преобладание (64,7%), значительно реже встречались и другие виды гаммапатии, например, IgMλ, IgG и др. В литературе приводятся сведения о неполном СШц [51]. Этот термин используется зарубежными авторами при наличии характерных клинико-лабораторных проявлений и отсутствии моноклональной секреции, которая выявляется позднее. В нашей когорте таких пациентов не было.

иИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), являющиеся наиболее эффективными препаратами для лечения СШц, нигде в мире не зарегистрированы по данному показанию, однако результаты пилотных и рандомизированных исследований наглядно демонстрируют «драматически»

**Таблица 5.** Соответствие диагноза синдром Шнитцлер Страсбургским критериям у пациентов исследуемой группы

Пациенты	Возраст	Пол	Обязательные критерии		Малые критерии			
			Сыпь	Моноклон	Лихорадка	Кости	Биопсия кожи	Лейкоцитоз и/или СРБ
1	44	М	+	IgMκ	+	н/д	–	+
2	50	М	+	IgMλ	+	н/д	–	+
3	32	Ж	+	IgMκ	+	н/д	+	+
4	56	М	+	IgMκ, IgMλ	+	н/д	–	+
5	68	Ж	+	IgGκ	+	н/д	–	+
6	81	Ж	+	IgMκ	+	н/д	+	+
7	25	Ж	+	IgGλ	+	н/д	–	+
8	56	М	+	IgMκ	+	н/д	+	+
9	45	Ж	+	IgMκ	+	н/д	–	+
10	50	М	+	IgMκ	+	+	+	+
11	70	М	+	IgMκ	+	н/д	–	+
12	53	Ж	+	IgGκ	+	+	–	+
13	53	М	+	IgMκ	+	н/д	–	+
14	53	М	+	IgMκ	+	н/д	+	+
15	47	М	+	IgAλ	+	н/д	+	+
16	55	Ж	+	IgMκ	+	–	+	+
17	55	Ж	+	IgMκ	+	–	–	+

*Примечание:* СРБ – С-реактивный белок; н/д – нет данных

положительный результат использования как коротко действующей анакинры, так и канакинумаба, имеющего длительный период действия [1, 4, 20, 29, 32, 40]. Применение других лечебных средств из арсенала аллергологов, ревматологов и др., в том числе у наших пациентов, оказалось неэффективным или давало лишь временный эффект. В нашем исследовании применение иИЛ-1 показало высокую эффективность и хорошую переносимость у подавляющего большинства (10 из 11) больных СШц, которым они были назначены. Все пациенты, которым по тем или иным причинам иИЛ-1 не назначались, продолжали терапию ГК, единичные больные получали антигистаминные препараты и один – метотрексат.

Попытки назначения других ГИБП отражены в литературе. Опубликованы немногочисленные описания успешного применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с СШц [37, 44, 52], однако наш опыт применения такой терапии у одной пациентки этого не подтвердил. Вероятно, необходимо большее число наблюдений.

Таким образом, диагностика и наблюдение за пациентами с СШц в нашей когорте, а также изучение литературы позволили нам сформулировать следующие ключевые положения:

- СШц – редкое заболевание, которое может встретиться в практике ревматолога.
- СШц является диагнозом исключения, требует проведения дифференциальной диагностики с основными распространенными заболеваниями, имеющими аналогичные проявления, включая инфекции, онкологические, гематологические, ревматические болезни (БСВ), а также МАВЗ (в первую очередь CAPS) и другие виды уртикарных васкулитов.
- Необходимыми при подозрении на СШц общепринятыми обследованиями являются: определение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), уровня лейкоцитов, нейтрофилов, ферритина.
- Дополнительные обследования: определение уровня компонентов комплемента (C1, C3, C4), антител к C1q, IgE (для исключения других уртикарных васкулитов), IgM, аутоантител (ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора и др.).

- Обязательным и специфическим обследованием является иммунохимическое исследование крови и мочи, определение моноклональной секреции.

- Специальные диагностические процедуры, необходимые при подозрении на СШц: ПЭТ-КТ органов грудной и брюшной полости, органов малого таза; костно-мозговая пункция; трепанобиопсия; биопсия кожи, лимфоузлов (по показаниям); скintiграфия скелета или МРТ всего тела.

- В соответствии с диагностическими критериями для постановки диагноза СШц необходимо присутствие рецидивирующих уртикарных высыпаний в сочетании с моноклональной гаммапатией, а также другие проявления системного воспалительного ответа, дебют болезни в возрасте старше 18 лет.

- иИЛ-1 являются основным высокоэффективным и безопасным средством для лечения СШц.

### Выводы

Таким образом, проблема СШц является актуальной и требует дальнейшего изучения, что возможно только в тесном сотрудничестве ревматологов с врачами других специальностей.

*Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051302580-4.*

### Прозрачность исследования

*Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью*

*От пациентов получено информированное согласие на публикацию персональных данных и фотографий.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoinflammation. Springer;2019.
2. Eftimiou P (ed.). Auto-inflammatory syndromes. Pathophysiology, diagnosis and management. Springer;2019.
3. Кузьмина НН, Салугина СО, Федоров ЕС. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей. М.:ИМА-пресс;2012. [Kuzmina NN, Salugina SO, Fedorov ES. Autoinflammatory diseases and syndromes in children. Moscow:IMA-press;2012 (In Russ.)].
4. Darrieutort-Laffite C, Ansquer C, Aubert H, Kraeber-Bodéré F, Masseau A, Agard C, et al. Rheumatic involvement and bone scan features in Schnitzler syndrome: Initial and follow-up data from a single-center cohort of 25 patients. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):272. doi: 10.1186/s13075-020-02318-5
5. Borradori L, Rybojad M, Puisant A, Dallot A, Verola O, Morel P. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol.* 1990;123:113-118. doi: 10.1111/j.1365-2133.1990.tb01831.x
6. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy.* 2013;68(5):562-568. doi: 10.1111/all.12129
7. Gameiro A, Gouveia M, Pereira M, Tellechea O, Gonçalo M. Clinical characterization and long-term follow-up of Schnitzler syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:461-467. doi: 10.1111/ced.12828
8. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:38-45.
9. Vanderschueren S, van der Veen A. Schnitzler syndrome: Chronic urticaria in disguise: A single-centre report of 11 cases and a critical reappraisal of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:69-73.
10. 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.
11. 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. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.001
12. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol.* 2013;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351

13. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A, Dziuk M, Jahnz-Różyk K. Schnitzler syndrome in a 27-year-old man: Diagnostic and therapeutic dilemma in adult auto-inflammatory syndromes. A case report and literature review. *Int J Gen Med.* 2020;13:713-719. doi: 10.2147/IJGM.S265482
14. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F, Brouet JC, 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):1046-1050. doi: 10.1001/archderm.143.8.1046
15. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S, Néel A, Masseur A, Puéchal X, et al. Schnitzler syndrome: Validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. *Allergy.* 2017;72(2):177-182. doi: 10.1111/all.13035
16. Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, et al. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1681-1686.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.909
17. 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. doi: 10.1097/00005792-200101000-00004
18. Conlon NP, Hayden P, Barnes L, Doran M, O'Shea F, Feighery C. Schnitzler's syndrome; a case highlighting the complications of long-standing acquired autoinflammation. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):405-406. doi: 10.1684/ejd.2014.2345
19. Claes K, Bammens B, Delforge M, Evenepoel P, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Another devastating complication of the Schnitzler syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):182-184. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08251.x
20. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseur A, Perrin F, Bernier C, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: A French multicenter study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1035-1041. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.031
21. Szturz P, Sedivá A, Zurek M, Adam Z, Stork J, Cermáková Z, et al. Léčba anakinrou u Schnitzlersyndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky [Anakinra treatment in Schnitzler syndrome – results of the first retrospective multicenter study in six patients from the Czech Republic]. *Klin Onkol.* 2014;27(2):111-126 (In Czech). doi: 10.14735/amko2014111
22. Szturz P, Adam Z, Hájek R, Mayer J. Successful anakinra therapy in 2 patients with Schnitzler syndrome. *Onkologie.* 2011;34(5):265-268. doi: 10.1159/000327816
23. Vandenhende MA, Bentaberry F, Morlat P, Bonnet F. Anakinra: An effective treatment in the Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine.* 2011;78(6):636-637. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.03.021
24. Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J. Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):354-357.
25. Gouveia AI, Micaelo M, Pierdomenico F, Freitas JP. Schnitzler syndrome: A dramatic response to anakinra. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):299-302. doi: 10.1007/s13555-016-0108-7
26. Kluger N, Rivière S, Guillot B, Bessis D. Efficacy of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) on a refractory case of Schnitzler's syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):287-288. doi: 10.2340/00015555-0404
27. Koch A, Tchernev G, Chokoeva AA, Lotti T, Wollina U. Schnitzler syndrome responding to interleukin-1 antagonist anakinra. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1 Suppl):19-21.
28. 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 Derm Venereol.* 2012;92(4):393-394. doi: 10.2340/00015555-1307
29. Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, et al. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1311-1320. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.041
30. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1634-1638. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202192
31. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:413-416. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.06.003
32. Betrains A, Staels F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in Schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;(50):636-642. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.002
33. Gorodetskiy VR, Salugina SO, Fedorov ES. Increasing the interval of canakinumab administration effectively supports the remission of Schnitzler's syndrome. *Case Rep Rheumatol.* 2018;2018:5416907. doi: 10.1155/2018/5416907
34. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M. Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM maladie de Waldenström. *Bull Soc Franc Derm Syph.* 1974;81:363.
35. Tinazzi E, Puccetti A, Patuzzo G, Sorleto 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):404-409. doi: 10.1016/j.autrev.2011.01.003
36. Aceituno Caño AM, Vogt Sánchez EA, León Ruiz L. Schnitzler's syndrome: A case report. *Med Clin (Barc).* 2021;157(6):301-302. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.046
37. Yan R, Cao W, Liu X, Li F, Shen M. A Chinese case series of Schnitzler syndrome and complete remission in one tocilizumab-treated patient. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3847-3852. doi: 10.1007/s10067-020-05204-2
38. Kim YS, Song YM, Bang CH, Seo HM, Lee JH, Park YM, et al. Schnitzler syndrome: A case report and review of literature. *Ann Dermatol.* 2018;30(4):483-485. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.483
39. de Koning HD. Schnitzler's syndrome: Lessons from 281 cases. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:41. doi: 10.1186/2045-7022-4-41
40. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, Mensa-Vilaro A, Omoyinmi E, Brogan P, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. *Blood.* 2018;131(9):974-981. doi: 10.1182/blood-2017-10-810366
41. Chu CQ. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(10):1190-1202. doi: 10.1097/CM9.0000000000002015
42. Takimoto-Ito R, Kambe N, Kogame T, Nomura T, Izawa K, Jo T, et al. Summary of the current status of clinically diagnosed cases of Schnitzler syndrome in Japan. *Allergol Int.* 2023;72(2):297-305. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.004
43. Салугина СО, Городецкий ВР, Федоров ЕС, Лопатина НЕ, Евсикова МД. Синдром Шнитцлера: обзор литературы, собственное наблюдение, опыт лечения ингибитором интерлейкина-1 канакинумабом. *Терапевтический архив.* 2017;89(11):111-115. [Salugina SO, Gorodetskiy VR, Fedorov ES, Lopatina NE, Evsikova MD. Schnitzler syndrome: A review of literature, the authors' observation, and experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(11):111-115 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178911111-115
44. Bonnekoh H, Frischbutter S, Roll S, Maurer M, Krause K. Tocilizumab treatment in patients with Schnitzler syndrome: An open-label study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2486-2489.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.024
45. Zampeli E, Marinou L, Karakatsanis SJ. Images of the month 1: Schnitzler syndrome: An acquired autoinflammatory syndrome. *Clin Med (Lond).* 2020;20(2):229-230. doi: 10.7861/clinmed.2019-0466
46. Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreisellaier I, Mrowietz U, Schwarz T. The Schnitzler syndrome: Chronic urticaria and monoclonal gammopathy – An autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(8):626-631. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06627.x

47. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: A population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014;28(7):1537-1542. doi: 10.1038/leu.2014.34
48. Bertrand A, Feydy A, Belmatoug N, Fantin B. Schnitzler's syndrome: 3-year radiological follow-up. *Skeletal Radiol*. 2007;36(2):153-156. doi: 10.1007/s00256-006-0093-5
49. Ferrando FJ, Pujol J, Hortells JL, Navarro M, Piñol J, Carapeto FJ. Schnitzler's syndrome: Report of a case with bone osteolysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1994;4(4):203-205.
50. Schrödl K, Nigg A, Treitl M, Flaig M, Jansson A, Schulze-Koops H, et al. Schnitzler's disease as an important differential diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A case report. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:318791. doi: 10.1155/2012/318791
51. Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Incomplete Schnitzler syndrome. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2020;28(1):38-40.
52. Krause K. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *JACI*. 2012;129(3):8848-8850. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.031
53. Crisafulli F, Airo P, Franceschini F, Tincani A, Frassi M. FRI0480 Schnitzler's syndrome: Description of an Italian multicenter cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:837. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3770

**Салугина С.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

**Торгашина А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

**Борзова Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>

**Рамеев В.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

**Городецкий В.Р.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-1281>

**Федоров Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2282-1745>

**Муравьева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4327-6720>