

Сывороточный кальгранулин С — высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками

М.В. БОГДАНОВА¹, В.В. РАМЕЕВ², Л.В. КОЗЛОВСКАЯ², Е.С. ФЕДОРОВ³, С.О. САЛУГИНА³

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение возможности использования сывороточного провоспалительного белка, связывающего кальций, или кальгранулина С (S100A12), для оценки активности и эффективности лечения пациентов с периодической болезнью (ПБ) и другими семейными периодическими лихорадками (СПЛ).

Материалы и методы. Обследовали 35 больных ПБ и другими СПЛ, подтвержденными молекулярно-генетическим методом. В зависимости от активности заболевания больных разделили на 2 группы. Определяли концентрацию белка S100A12 (методом твердофазового иммуноферментного анализа) и других острофазовых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, количество нейтрофилов, концентрация фибриногена и С-реактивного белка — СРБ).

Результаты. Концентрация S100A12 в сыворотке крови в стадию активности заболевания составила 466,7 (265,22; 851,7) нг/мл, что достоверно выше, чем в ремиссию, — 244,29 (118,93; 409,85) нг/мл ($p=0,000002$). Самые высокие концентрации S100A12 отмечены нами у больных ПБ — 758,95 (434,80; 1035,95) нг/мл, даже во время ремиссии уровень S100A12 у большинства больных ПБ сохранялся умеренно повышенным. При исследовании зависимости концентрации S100A12 от генетического варианта различий между гомозиготами M694V и больными с другими генотипами не выявлено ($p=0,37$). При оценке динамики концентрации S100A12 в сыворотке в результате лечения выявлено значительное снижение его уровня ($p=0,0018$). Однако при ПБ нормализации уровня S100A12 не достигнуто. Сохраняющаяся повышенная концентрация S100A12 у этих больных может свидетельствовать об остаточной активности ПБ, несмотря на отсутствие ее клинических проявлений. S100A12, являясь высокочувствительным маркером, позволяет более точно оценивать противовоспалительный эффект терапии. Выявление субклинической активности аутовоспалительных заболеваний с помощью S100A12 тем более важно, что традиционные показатели воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, уровень лейкоцитов) менее чувствительны для этих целей. В нашем исследовании в период ремиссии болезни эти показатели не выходили за референтные значения. Различий по уровню S100A12 между группами больных амилоидозом и без него не выявлено ($p=0,62$).

Заключение. S100A12 является высокочувствительным маркером активности и эффективности терапии аутовоспалительных заболеваний. При ПБ уровень S100A12 в сыворотке может быть использован для диагностики субклинической активности воспаления, что важно для мониторинга риска развития амилоидоза.

Ключевые слова: аутовоспаление, периодическая болезнь, криопиринопатии, синдром Макла—Уэлса, NOMID, TRAPS, активность воспаления, АА-амилоидоз, кальгранулин С (S100A12).

Serum calgranulin C is a highly sensitive autoinflammation activity indicator in patients with familial periodic fevers

М.В. БОГДАНОВА¹, В.В. РАМЕЕВ², Л.В. КОЗЛОВСКАЯ², Е.С. ФЕДОРОВ³, С.О. САЛУГИНА³

¹М.В. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ²И.М. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³В.А. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To determine the possibility of using the serum proinflammatory calcium-binding protein, or calgranulin C (S100A12), to assess activity and therapeutic efficiency in patients with periodic disease (PD) and other familial periodic fevers (FPFs).

Subjects and methods. Thirty-five patients with PD and other FPDs, which were verified by molecular genetic study, were examined. In accordance with the disease activity, the patients were divided into 2 groups. The investigators determined the concentration of S100A12 by solid-phase enzyme immunoassay and that of other acute-phase inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate (ERT), neutrophil counts, and fibrinogen and C-reactive protein (CRP) concentrations).

Results. The serum concentration of S100A12 in the stage of disease activity was 466.7 (265.22—851.7) ng/ml, which was significantly higher than in remission (244.29 (118.93—409.85) ng/ml ($p=0.000002$)). The highest S100A12 concentrations were noted in the patients with PD; these were 758.95 (434.80—1035.95) ng/ml; the S100A12 level in the majority of PD patients even during remission remained moderately higher. An investigation of the relationship of A100A12 to genetic variants found no differences between the patients homozygous for M694V and those with other genotypes ($p=0.37$). Estimation of the time course of therapy-induced changes in the serum S100A12 concentration revealed its considerable reduction ($p=0.0018$). However, normalization of S100A12 levels was not achieved in PD. The remaining increased S100A12 concentration in these patients may be suggestive of the activity of PD despite the absence of its clinical manifestations. S100A12 as a highly sensitive marker allows more exact evaluation of the anti-inflammatory effect of therapy. The S100A12 identification of the subclinical activity of autoinflammatory diseases made all the more important since traditional inflammatory markers, such as ERT, CRP, fibrinogen, and leukocyte counts, are less sensitive for these purposes. In our study, these markers were within the reference range in remission. No differences were found in the S100A12 levels between the groups with and without amyloidosis ($p=0.62$).

Conclusion. S100A12 is a highly sensitive marker for the activity of autoinflammatory diseases and the efficiency of their therapy. The serum level of S100A12 in PD may be used to diagnose the subclinical activity of inflammation, which is of importance in monitoring the risk of amyloidosis.

Keywords: autoinflammation, periodic disease, cryopyrinopathies, Muckle-Wells syndrome, NOMID, TRAPS, inflammatory activity, AA-amyloidosis, calgranulin C (S100A12).

ИЛ — интерлейкин
ПБ — периодическая болезнь
СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПЛ — семейные периодические лихорадки
S100A12 — белок, связывающий кальций, или кальгранулин С

Аутовоспалительные заболевания — относительно новое понятие в медицине. Это гетерогенная группа болезней, характеризующихся периодическими приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, суставов и серозных оболочек [1]. Причиной их развития являются атаки спонтанного воспаления, обусловленного активацией нейтрофилов, моноцитов и других компонентов врожденного иммунитета. Как правило, спонтанная активация воспаления обусловлена мутациями генов, контролирующих синтез белков — регуляторов образования провоспалительных цитокинов этими клетками. В этом процессе не принимают участия механизмы специфического иммунитета, как гуморального, связанного с синтезом аутоантител, так и Т-клеточного [2]. В развитии аутовоспаления ведущее значение придают продукции интерлейкина-1 (ИЛ-1). Источником его синтеза являются в первую очередь нейтрофилы, инфильтрирующие ткани в процессе воспаления, в также резидентные тканевые макрофаги и моноциты [3]. По данным молекулярных исследований, продукция ИЛ-1 этими клетками связана с внутрицитоплазматической активацией макромолекулярного белкового комплекса — криопириновой инфламмосомы. Криопириновая инфламмосома — результат ассоциации криопиринина — цитозольного сигнального белка клеток иммунной системы, с белком ASC (apoptosis-associated speck-like protein — адаптерный белок, взаимодействующий с каспазами) и каспазами, функционирует как мощная внутриклеточная «белковая платформа» для синтеза ИЛ-1. Регуляторами формирования криопириновой инфламмосомы являются криопирин, родственный ему белок пирин, белок PSTPIP1, изопреноиды и др. [4]. Генетически обусловленные модификации этих белков или путей их синтеза приводят к развитию разных вариантов семейных периодических лихорадок (СПЛ), среди которых наиболее известны периодическая болезнь (средиземноморская лихорадка), криопиринопатии: семейная холодовая крапивница, синдром Макла—Уэллса, NOMID/CINCA (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease — мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/ Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome — нейрокожно-суставной синдром детей), TRAPS (TNF- α ресептор associated periodic syndrome — СПЛ, ассоциированная с рецептором α -фактора некроза опухоли — α -ФНО) и гипериммуноглобулинемия D. Накопленный опыт эффективного лечения больных с различными вариантами СПЛ ингибиторами ИЛ-1 служит дополнительным аргументом в пользу ключевого значения гиперпродукции ИЛ-1 в патогенезе аутовоспаления и стимулирует активное изучение этой проблемы.

Активация криопиринина с образованием инфламмосомы возможна под влиянием разнообразных патогенных факторов — бактериального липополисахарида, кристаллов мочевой кислоты, компонентов вдыхаемого аэрозоля, холестерина, глюкозы сыворотки крови и др. [5]. Этим объясняют важную роль аутовоспалительных реакций в патогенезе широкого круга заболеваний, в том числе таких распространенных (ранее считавшихся идиопатическими) заболеваний, как подагра, болезнь Крона, Бехтерева, Бехчета, псориаз, интерстициальные болезни легких и др. Но именно СПЛ, в первую очередь периодическая болезнь (ПБ), являются наиболее типичной моделью для изучения аутовоспаления [4].

Высокая распространенность аутовоспалительных процессов и современные возможности воздействия на них делают актуальной задачу выявления активности аутовоспаления. Это также позволит оценить риск развития осложнений, в частности вторичного АА-амилоидоза, который выявляется у 41% больных ПБ [6], у 25—33% больных с синдромом Макла—Уэллса [7] и у 14% больных TRAPS [8].

Одним из показателей активности аутовоспаления и его центрального звена — нейтрофила, является провоспалительный белок, связывающий кальций, или кальгранулин С (S100A12) [9]. Этот белок, открытый в 1994 г., вырабатывается преимущественно нейтрофилами и наряду с S100A8 и S100A9 входит в семейство кальгранулинов, обозначаемое *calT4SS* [10]. Общим свойством кальгранулинов является способность элиминировать ионы металлов, в частности цинка, из очагов бактериального размножения, что позволяет эффективно подавлять рост бактерий. Кроме того, S100A12 является хемоаттрактантом и индуцирует продукцию ИЛ-8, что обеспечивает выраженную инфильтрацию очага поражения нейтрофилами [11]. Показано, что концентрация S100A12 в сыворотке может отражать активность воспаления при ряде заболеваний, важную роль в патогенезе которых играют нейтрофилы: ПБ [12], криопиринопатий [13], ювенильного хронического артрита [14], болезни Стилла взрослых [15], воспалительных заболеваний кишечника [16]. У здоровых людей концентрация S100A12 в сыворотке не превышает 120 нг/мл [12].

Цель исследования состояла в определении возможность использования S100A12 сыворотки для оценки активности и эффективности лечения больных с ПБ и другими СПЛ.

Контактная информация:

Рамеев Вилен Вилевич — к.м.н., асс. каф. внутренних и профессиональных заболеваний и пульмонологии; e-mail: vvrameev@mail.ru

Материалы и методы

Обследовали 35 больных — 20 мужчин и 15 женщин в возрасте от 3 до 56 лет. У 28 больных диагностирована ПБ, у 7 — другие СПЛ: у 3 больных синдром Макла—Уэллса, у 2 NOMID/CINCA и у 2 TRAPS; 8 пациентов с высоким клиническим эффектом лечения обследованы повторно.

Критериями исключения из исследования явились состояния, при которых концентрация провоспалительных белков может повышаться неспецифически: выраженный атеросклероз аорты, сосудов сердца (инфаркт миокарда в анамнезе или стенокардия напряжения II—III функционального класса), головного мозга с ишемическими эпизодами в анамнезе, ожирение II степени и более (индекс массы тела более 35 кг/м²), сахарный диабет 2-го типа, острые инфекционные заболевания или обострения хронических инфекций, хирургические вмешательства в течение последних 2 мес и наличие злокачественных новообразований.

Диагноз, установленный по клиническим критериям [17], в большинстве случаев (у 33 больных) был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования. Генотипы больных ПБ приведены в табл. 1, у больных синдромом Макла—Уэллса выявлялись мутации криопирин: pThr438Ile (у 2) и pPhe311Leu (у 1), у 2 больных TRAPS была мутация во 2-м экзоне гена *TNFRSF1A*, приводящая к замене аминокислотной последовательности в белке pHis51Tyr. Диагноз NOMID/CINCA [18] у 2 больных установлен клинически, при молекулярно-генетическом анализе патологических мутаций генов *NLRP3*, *TNFRSF1A*, *MVK* у них не выявлено. Концентрацию белка S100A12 определяли методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора фирмы «CircuLex».

Больных разделили по активности заболевания на 2 группы. В 1-ю группу вошли 26 больных, у которых наблюдалась высокая активность заболевания: у 13 больных до лечения, у 7 несмотря на лечение, у 6 забор крови производили на высоте приступа ПБ. Во 2-ю группу вошли 17 больных, 9 из них при обращении получали лечение и имели клиническую ремиссию заболевания и 8 больных из 1-й группы, у которых ремиссия наступила после эффективного лечения.

Активность ПБ оценивали по традиционным критериям тяжести Tel-Hashomer (табл. 2), ремиссия болезни соответствовала 3—5 баллам, активность — 6 баллам и более [19]. Активность других изучаемых нами СПЛ в виду отсутствия общепринятых критериев оценивали по наличию основных клинических симптомов: лихорадка выше 38 °С, абдоминалгии, тошноты и рвоты, диареи, отечности суставов, воспаления глаз, головной боли, боли в руках и ногах, кожной сыпи. В исследовании рабочей группы EUROFEVER показано, что именно эти признаки достоверно свидетельствуют о высокой активности СПЛ [20].

При обработке результатов использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). Для определения различий между 2 группами применяли критерий Манна—Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Концентрация S100A12 в сыворотке крови больных в стадию активности заболевания составила 466,7 (265,22; 851,7) нг/мл, что достоверно выше, чем в ремиссию, — 244,29, (118,93; 409,85) нг/мл ($Z = -4,46745$; $p = 0,000002$). Скорость оседания эритроцитов — СОЭ ($Z = -4,08$; $p = 0,000018$), количество нейтрофилов ($Z = -4,43$; $p = 0,0000021$), концентрация С-реактивного белка — СРБ ($Z = -3,24$; $p = 0,000948$) и фибриногена ($Z = -3,08$; $p = 0,001$) также существенно повышались у больных с высокой активностью аутовоспаления и возвращалась к норме во время ремиссии (рис. 1).

Концентрация S100A12 была выше у больных ПБ — 758,95 (434,80; 1035,95) нг/мл, чем у больных другими

Таблица 1. Частота генотипов *MEFV* среди 28 больных ПБ

Генотип	Число больных	
	абс.	%
M694V/M694V	10	36
M694V/M680I	5	18
M694V/V726A	5	18
M694V/неизвестная мутация	3	11
V726A/M680I	1	4
E680I/M680I	1	4
E148Q/E148Q	1	4
M694V/K695R	1	4
M694V/P369S	1	4

Таблица 2. Критерии тяжести ПБ

Параметр	Проявление	Оценка, баллы
Возраст начала, годы	>31	0
	21—31	1
	11—20	2
	6—10	3
Число приступов в месяц	<6	4
	<1	1
	1—2	2
Артрит	>2	3
	Острый	2
	Деструктивный	3
Рожеподобная эритема	Есть	2
Амилоидоз	Есть	3
Доза колхицина, г	1	1
	1,5	2
	2	3
	>2	4

СПЛ 254,12 (144,02; 413,14) нг/мл ($Z = 3,72$; $p = 0,00014$). Особенно высокая концентрация S100A12 — 932 (788,45; 1122,35) 35 нг/мл отмечена у больных с активным течением ПБ. В период ремиссии ПБ концентрация S100A12 была существенно ниже — 367,8 (258,65; 530,4) нг/мл ($Z = -4,44$; $p = 0,000009$). При других СПЛ значение данного показателя также различалось в стадию активности и ремиссии — 437,9 (413,14; 761,8) и 169,29 (89,24; 254,12) нг/мл ($Z = 3,12$; $p = 0,0018$), однако было существенно ниже, чем при ПБ.

Не отмечено зависимости концентрации S100A12 от генетического варианта ПБ у больных с активным течением заболевания: различий по уровню S100A12 между гомозиготами M694V и другими генотипами не выявлено ($Z = -0,89$; $p = 0,37$), как и по уровню СРБ ($Z = -0,32$; $p = 0,75$).

Оценка динамики изменения концентрации S100A12 в сыворотке проведена у 8 эффективно леченных больных — 3 с ПБ, принимающих колхицин, и 5 с другими аутовоспалительными лихорадками после лечения ингибиторами ИЛ-1. В целом в результате лечения наблюдалось значительное снижение уровня S100A12 (с 761,80 до 212,90 нг/мл; $Z = 2,99$; $p = 0,0018$). Различий уровня S100A12 между группами больных амилоидозом и без него не выявлено ($Z = 0,50$; $p = 0,62$).

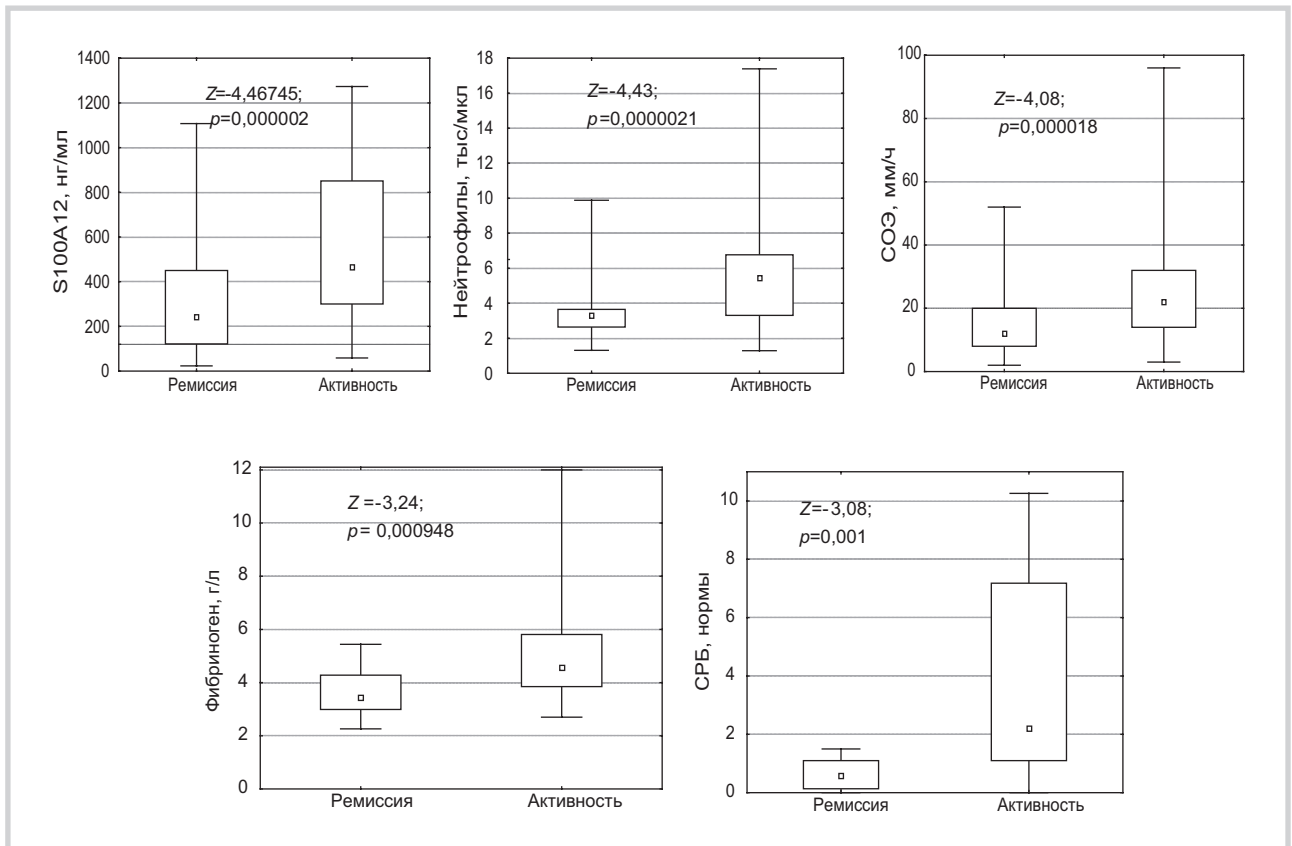


Рис. 1. Концентрация S100A12 и других маркеров острофазового воспаления у больных СПЛ в стадии активности и ремиссии.

Обсуждение

Статистически значимое повышение уровня S100A12 в исследованной нами группе СПЛ в период обострения свидетельствует, что S100A12 позволяет эффективно определять активность аутовоспаления. При этом у больных ПБ уровень S100A12 значительно выше, чем у больных другими СПЛ. Даже в ремиссию ПБ средний уровень данного показателя в 3 раза превышал норму и был сопоставим с его значением у больных другими СПЛ в период активности. По-видимому, это обусловлено тем, что основными участниками воспаления при ПБ являются нейтрофилы, в то время как при криопиринопатиях и других СПЛ в отличие от ПБ аутовоспаление в большей мере связано с активацией моноцитов и резидентных макрофагов [21]. Поскольку известно, что S100A12 секретируется преимущественно активированными нейтрофилами, а для других клеточных линий его активная продукция нехарактерна, то исследование концентрации S100A12 позволяет не только оценить активность аутовоспаления, но и одновременно выявить роль нейтрофила в его реализации.

В литературе постоянно обсуждается возможная зависимость активности ПБ от генетического варианта болезни, в частности от носительства мутации M694V. Это представляется важным, так как мутантный пирин у больных ПБ обнаруживается именно в нейтрофилах и пред-

ставляет собой белок, регулирующий участие нейтрофила в воспалительных реакциях. Однако в изученной нами группе больных ПБ различий в концентрации S100A12 между носителями разных патологических мутаций не выявлено. Возможно, это связано со значительным преобладанием мутации M694V (она выявлена у 89% больных), что затрудняет статистическую обработку данных. Однако в ряде наших предыдущих исследований также не выявлена связь генетического варианта ПБ с ее более тяжелым течением и риском развития амилоидоза [22, 23].

Исследование концентрации S100A12 в сыворотке в динамике показало, что в результате лечения наблюдалось почти четырехкратное ее снижение. Однако если у больных криопиринопатиями и TRAPS после применения блокаторов ИЛ-1 концентрация S100A12 практически нормализовалась и составляла 106 (89; 169) нг/мл, то у больных ПБ, несмотря на стойкую клиническую ремиссию заболевания, она более чем в 3 раза превышала норму (рис. 2). По нашему мнению, сохраняющаяся повышенная концентрация S100A12 может свидетельствовать об остаточной активности ПБ, несмотря на отсутствие ее клинических проявлений. S100A12, являясь высокочувствительным маркером, позволяет более точно оценить противовоспалительный эффект терапии, в частности колхицином. Это свойство S100A12 обусловлено особенностью его секреции нейтрофилами, которая осуществляется системой микротрубочек. По-видимому, уровень

S100A12 после лечения колхицином может служить индикатором полноты (завершенности) этой блокады.

Выявление субклинической активности аутовоспалительного заболевания с помощью S100A12 тем более важно, что традиционные показатели воспаления (СОЭ, СРБ, фибриноген, уровень лейкоцитов) менее чувствительны для этих целей. В нашем исследовании в период ремиссии болезни эти показатели не выходили за нормативные референтные значения. К такому же выводу пришли А. Duzova и соавт. [24], которые рассчитали довольно низкие значения чувствительности традиционных показателей в диагностике субклинического аутовоспаления (чувствительность СОЭ, СРБ, фибриногена и ферритина составила в этом исследовании соответственно 51, 38, 15 и 7%), сохранявшегося, по их данным, более чем у 50% больных в период ремиссии. Авторы приходят к выводу, что чувствительность традиционных показателей воспаления достаточна лишь для оценки воспаления в период активности ПБ. С. Korkmaz и соавт. [25] тоже показали, что концентрация СРБ превышает норму у всех больных во время приступа ПБ, повышение СОЭ, фибриногена и лейкоцитоз отмечены соответственно у 88, 63 и 50% больных.

Учитывая, что с активностью аутовоспаления связывают риск развития различных осложнений, S100A12 может обсуждаться в качестве показателя этого риска. Так, хроническое воспаление при СПЛ может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз [26, 27]. Хроническое воспаление у женщин с ПБ может приводить к бесплодию, как правило, вследствие дисфункции яичников [28, 29] и к преждевременным родам [30]. Кроме того, у больных ПБ повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности диастолической дисфункции левого желудочка, который коррелирует с уровнем СРБ [31,32], выявляются дисфункция эндотелия [33, 34] и повышенный риск развития раннего атеросклероза [35, 36]. S. Deger и соавт. [37] выявили, что у пациентов ПБ повышена частота развития депрессии и тревожности, имеется также зависимость между частотой развития депрессии и повышенным уровнем СРБ и ИЛ-6, в том числе в период клинической ремиссии [38].

Однако наиболее прогностически неблагоприятным осложнением хронического воспаления является вторичный АА-амилоидоз, прогрессирующее течение которого может привести к развитию терминальной стадии почечной недостаточности [39]. Несмотря на то что достоверных различий по уровню S100A12 между изученными группами больных амилоидозом и без него в проведенном нами исследовании не выявлено, это не исключает значение данного показателя в оценке риска развития и прогрессирования амилоидоза в виду многофакторности амилоидогенеза. Хотя ведущую роль в этом процессе

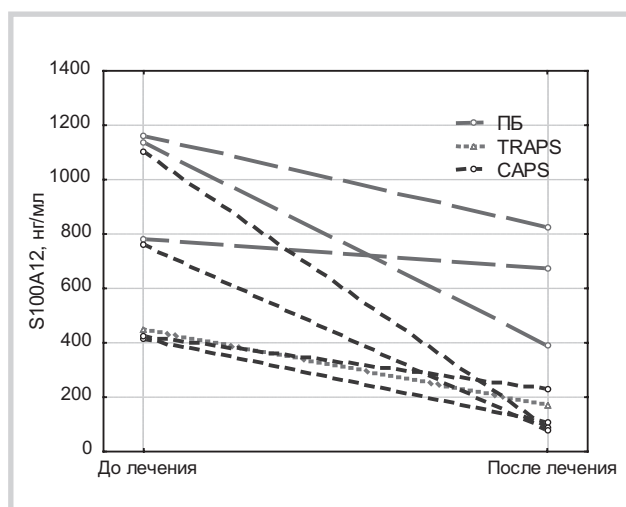


Рис. 2. Динамика концентрации S100A12 в сыворотке крови в результате лечения.

играет амилоидогенность самого белка — предшественника SAA, для реализации внутреннего свойства амилоидогенного белка необходимо активное хроническое воспаление — триггер его продукции [40]. Это очень важно с клинических позиций для объяснения наблюдаемых случаев прогрессирования амилоидоза у больных, принимающих колхицин, что, по-видимому, является свидетельством неадекватности лечения. Многие больные ограничиваются небольшими дозами колхицина, если они приводят к смягчению болей, не стремясь к полной ликвидации воспаления.

Заключение

Таким образом, S100A12 является высокочувствительным маркером активности аутовоспаления при ПБ и других менее изученных СПЛ (криопиринопатиях и TRAPS) и эффективности их лечения. При ПБ уровень S100A12 в сыворотке может быть использован для выявления субклинической активности воспаления, что важно для мониторинга риска развития амилоидоза. Дальнейшее изучение биологических эффектов S100A12 позволит уточнить особенности механизмов аутовоспаления и возможные пути молекулярно-направленного терапевтического воздействия.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet.* 1997;17(1):25-31. doi:10.1038/ng0997-25.
2. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(2):82-84. doi:10.1038/nrrheum.2010.229.
3. Kanazawa N. Rare hereditary autoinflammatory disorders: towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. *J Dermatol Sci.* 2012;66(3):183-189. doi:10.1016/j.jderm.2012.01.004.
4. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:621-668.

- doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
5. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi:10.1038/nature04516.
 6. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. Москва: Медицина; 1973.
 7. Aganna E, Martinon F, Hawkins PN et al. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness, and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2445-2452. doi:10.1002/art.10509.
 8. Aksentjevich I, Galon J, Soares M et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet*. 2001;69(2):301-314. doi:10.1086/321976.
 9. Dell'Angelica EC, Schleicher CH, Santomé JA. Primary structure and binding properties of calgranulin C, a novel S100-like calcium-binding protein from pig granulocytes. *J Biol Chem*. 1994;269(46):28929-28936.
 10. Haley KP, Delgado AG, Piazzuelo MB et al. The Human Antimicrobial Protein Calgranulin C Participates in Control of Helicobacter pylori Growth and Regulation of Virulence. *Infect Immun*. 2015;83(7):2944-2956. doi:10.1128/IAI.00544-15.
 11. Yeh CH, Sturgis L, Haidacher J et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion. *Diabetes*. 2001;50(6):1495-1504. doi:10.2337/diabetes.50.6.1495.
 12. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):677-682. doi:10.1136/ard.2009.114363.
 13. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840-849. doi:10.1002/art.30149.
 14. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286-1295. doi:10.1002/art.20125.
 14. Bae C-B, Suh C-H, An J-M et al. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2403-2408. doi:10.3899/jrheum.140651.
 15. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun*. 2002;3(3):123-135. doi:10.1038/sj.gene.6363861.
 16. Livneh A, Langevitz P, Zemer D et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1879::AID-ART23>&t;3.0.CO;2-M.
 17. Sibley CH, Plass N, Snow J et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multi-system inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2375-2386. doi:10.1002/art.34409.
 18. Pras E, Livneh A, Balow JE et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216-219. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
 19. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-2173. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203666.
 20. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41(5):1203-1217. doi:10.1002/eji.201141550.
 21. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AK. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257-1261. doi:10.1007/s00296-014-3205-x.
 22. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А., Рамеева А.С., Козловская Л.В. Амиллоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. *Клиницист*. 2008;(2):6-15.
 23. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):509-514.
 24. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79-81. doi:10.1136/ard.61.1.79.
 25. Duzova A, Ozaltin F, Ozon A et al. Bone mineral density in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):230-234. doi:10.1007/s10067-004-0874-y.
 26. Yuksel S, Samli H, Colbay M et al. Increased serum osteoprotegerin levels associated with decreased bone mineral density in familial Mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217(4):321-327.
 27. Ehrenfeld M, Brzezinski A, Levy M, Eliakim M. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(12):1186-1191. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb02320.x.
 28. Ismajovich B, Zemer D, Revach M, Serr DM, Sohar E. The causes of sterility in females with familial Mediterranean fever. *Fertil Steril*. 1973;24(11):844-847. doi:10.1097/00006254-197406000-00024.
 29. Ofir D, Levy A, Wiznitzer A, Mazor M, Sheiner E. Familial Mediterranean fever during pregnancy: an independent risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141(2):115-118. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.07.025.
 30. Caliskan M, Gullu H, Yilmaz S et al. Impaired coronary microvascular function in familial Mediterranean fever. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e161-e167. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.014.
 32. Tavil Y, Ureten K, Oztürk MA et al. The detailed assessment of left and right ventricular functions by tissue Doppler imaging in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2008;27(2):189-194. doi:10.1007/s10067-007-0676-0.

33. Akdogan A, Calguneri M, Yavuz B et al. Are familial Mediterranean fever (FMF) patients at increased risk for atherosclerosis? Impaired endothelial function and increased intima media thickness are found in FMF. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2351-2353.
doi:10.1016/j.jacc.2006.09.013.
34. Yilmaz MI, Demirkaya E, Acikel C et al. Endothelial function in patients with familial Mediterranean fever-related amyloidosis and association with cardiovascular events. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53(11):2002-2008.
doi:10.1093/rheumatology/keu231.
35. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C et al. Evaluation of intima media thickness of the common and internal carotid arteries with inflammatory markers in familial Mediterranean fever as possible predictors for atherosclerosis. *Rheumatol Int.* 2008;28(12):1211-1216.
doi:10.1007/s00296-008-0605-9.
36. Ugurlu S, Seyahi E, Cetinkaya F, Ozbakir F, Balci H, Ozdogan H. Intima-media thickening in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009;48(8):911-915.
doi:10.1093/rheumatology/kep131.
37. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011;31(5):623-628.
doi:10.1007/s00296-009-1334-4.
38. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009;39(3):413-423.
doi:10.1017/S0033291708003723.
39. Kucuk A, Gezer IA, Ucar R, Karahan AY. Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica Hradec Král Univ Carol Fac Medica Hradec Král.* 2014;57(3):97-104.
doi:10.14712/18059694.2014.47.
40. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361-2371.
doi:10.1056/NEJMoa070265.

Поступила 25.02.2016