

БОГДАНОВА

МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА

Клиническое значение определения сывороточного маркера
активации нейтрофилов – алармина S100A12
при аутовоспалительных заболеваниях

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Мухин Николай Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренних болезней ИУВ ФГБУ
«Национальный медико-хирургический Центр имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Тюрин Владимир Петрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой факультетской терапии
им. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шостак Надежда Александровна

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «__» _____ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; Городская клиническая больница № 64).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «__» _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калусевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Воспаление относится к одной из наиболее древних, универсальных защитно-приспособительных реакций организма в ответ на действие различных повреждающих факторов (Серов В.В., Пауков В.С., 1995). В последние годы в научной медицинской литературе появилось новое понятие – «системные аутовоспалительные заболевания». Этот термин был введен Michael F. McDermott и соавт. в 1999 г. для описания врожденных генетически детерминированных патологических состояний, характеризующихся повторяющимися приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов. В отличие от аутоиммунных заболеваний в их развитии основное значение имеют не механизмы специфического иммунитета (как гуморального, так и клеточного, связанного с активацией Т-лимфоцитов), а генетически детерминированные реакции врожденного иммунитета, центральным звеном которого является нейтрофил (Kastner D.L. et al., 2010).

Типичными примерами моногенных аутовоспалительных заболеваний являются семейные периодические лихорадки (СПЛ): периодическая болезнь (ПБ), а также ряд других менее распространенных заболеваний – криопиринопатии (семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса, мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста/нейро-кожно-суставной синдром детей (NOMID/CINCA)), семейная периодическая лихорадка, ассоциированная с патологией рецептора к TNF- α (TRAPS) и гипериммуноглобулинемия D (Рамеев В.В. и соавт., 2008; Кузьмина Н.Н. и соавт., 2009; Almeida de J. A. et al., 2013). Ведущая роль реакций врожденного иммунитета в патогенезе СПЛ, в частности генетически детерминированной дегрануляции нейтрофилов в развитии приступа ПБ, доказана в работах отечественных авторов (Козловская Л.В., 1974; Кочубей Л.Н., 1980). Показано, что аутовоспаление занимает важное место и в патогенезе многофакторных полигенных заболеваний – подагры, болезни Крона, болезни Бехчета, болезни Бехтерева, ювенильного идиопатического артрита, синдрома Стилла взрослых и др. (Cantarini L. et al., 2012).

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие об участии реакций аутовоспаления также в патогенезе признанных аутоиммунных заболеваний (Lamkanfi M. et al., 2011). Одним из путей сопряжения аутовоспаления и аутоиммунитета при них является процесс формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек (нетоз) – недавно открытый тип клеточной гибели с участием нейтрофилов. Высвобождаемые в ходе нетоза аутоантигены нейтрофила захватываются антиген-презентирующими клетками и представляются аутореактивным В-лимфоцитам, что ведет к продукции аутоантител и иммунных комплексов (Dwivedi N. et al., 2012).

В связи с основополагающим общебиологическим значением аутовоспаления, его выявление с определением степени активности чрезвычайно важно в клинической практике, поскольку позволяет своевременно определить тактику противовоспалительной терапии, предотвратить или затормозить прогрессирование болезни и развитие осложнений, среди которых возможны такие прогностически неблагоприятные как вторичный АА-амилоидоз (Мухин Н.А., 1980; Виноградова О.М., 1973).

Традиционные показатели воспаления – лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточного уровня «С»-реактивного белка («С»-РБ) и фибриногена, применяются для определения активности воспаления в целом (Breda L. et al., 2010). В то же время с целью оценки аутовоспаления в последние годы стали изучаться другие, более специфичные маркеры, среди которых особое значение придают белкам из семейства аларминов, участвующим в реакциях нейтрофильного аутовоспаления (Kang J.H. et al, 2015). Среди аларминов белок S100A12, известный также под названием кальгранулина С, экспрессируемый активированными гранулоцитами, обладает сходными с провоспалительными цитокинами функциями и может иметь практическое значение как биомаркер активности нейтрофильного воспаления при мониторинговании течения моногенных (ПБ и другие СПЛ) и полигенных (болезни Бехтерева, Бехчета и Крона и др.) аутовоспалительных заболеваний (Kessel C. et al., 2013).

Цель исследования

Определить значение сывороточного уровня алармина S100A12 в диагностике аутовоспалительных заболеваний, оценке их активности и мониторинговании результатов лечения.

Задачи исследования

У больных аутовоспалительными заболеваниями – моногенными (периодическая болезнь, криопиринопатии – синдром Макла-Уэллса и NOMID/CINCA, TRAPS) и полигенными (болезнь Бехтерева, Бехчета, подагра и интерстициальная болезнь легких), в сравнении с больными аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит (РА) и АНЦА-ассоциированные васкулиты):

1. Определить значение традиционных показателей воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, сывороточного уровня «С»-РБ и фибриногена) в оценке активности заболеваний.
2. Изучить характер изменения сывороточного уровня алармина S100A12 в фазу активности и ремиссии заболеваний, а также взаимосвязь установленных изменений с клиническими и традиционными лабораторными показателями активности воспаления.

3. Выявить нозологические особенности изменения сывороточного уровня алармина S100A12 при моногенных, полигенных аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваниях.
4. На основании изученных клинико-лабораторных сопоставлений с использованием метода построения характеристических кривых разработать критерии дифференциальной диагностики и оценки активности аутовоспалительных заболеваний.
5. Установить возможность использования определения сывороточного уровня белка S100A12 в оценке эффективности лечения на примере больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями.

Научная новизна

Впервые изучено значение изменений сывороточного уровня алармина S100A12 для оценки активности нейтрофильного аутовоспаления у больных моно- и полигенными аутовоспалительными заболеваниями в сравнении с аутоиммунными. Установлено, что повышение сывороточного уровня S100A12 является более чувствительным маркером нейтрофильного аутовоспаления, чем традиционные показатели воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, «С»-РБ и фибриногена). Высокий уровень этого маркера подтверждает преимущественно аутовоспалительный механизм заболевания, что позволяет использовать данный тест при проведении дифференциального диагноза между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

У больных аутовоспалительными заболеваниями персистирование повышенного сывороточного уровня S100A12 свидетельствует о сохраняющейся активности аутовоспаления даже в отсутствии его клинических эквивалентов. В связи с этим изучение динамики изменения сывороточного уровня S100A12 в процессе лечения имеет преимущество перед традиционными показателями воспаления, поскольку дает возможность более точно оценивать эффективность терапии и степень подавления нейтрофильного аутовоспаления.

Практическая значимость

Сывороточный уровень S100A12 является высоко информативным дифференциально-диагностическим биомаркером аутовоспаления, позволяет установить его значение в патогенезе заболеваний в каждом конкретном случае и определить тактику лечения. Так, повышение уровня S100A12 более 413 нг/мл с чувствительностью 69% и специфичностью 90% свидетельствует о ведущей роли аутовоспаления в патогенезе оцениваемого заболевания, что является показанием к назначению препаратов с антинейтрофильным действием (ингибиторы TNF- α , IL-1, колхицин).

Снижение сывороточного уровня S100A12 у больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями в результате лечения свидетельствует об его эффективности. В то же время для обеспечения более полного контроля над аутовоспалением и предупреждения развития осложнений необходимо достижение нормализации уровня S100A12 в сыворотке. Выявление повышенного уровня этого маркера является признаком сохраняющейся активности заболевания даже при отсутствии клинических симптомов (субклиническое течение воспаления) и показанием для продолжения/усиления таргетной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных моногенными (периодическая болезнь, синдром Макла-Уэллса, NOMID/CINCA и TRAPS) и полигенными (болезнь Бехтерева, Бехчета, подагра и интерстициальная болезнь легких) аутовоспалительными заболеваниями традиционные показатели воспаления (лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ, «С»-РБ, фибриногена) недостаточно информативны в оценке активности нейтрофильного аутовоспаления.
2. Сывороточный уровень алармина S100A12 – цитокиноподобного белкового продукта активации нейтрофилов, является чувствительным и специфичным биомаркером нейтрофильного аутовоспаления, имеющим преимущество перед традиционными показателями воспаления.
3. Исследование сывороточного уровня алармина S100A12 имеет значение при проведении дифференциального диагноза между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями, а также для обоснования лечения препаратами с таргетным антинейтрофильным действием, позволяет мониторировать эффективность лечения и оценивать остаточную субклиническую активность аутовоспалительных заболеваний.

Апробация работы

Апробация диссертационной работы состоялась 23 июня 2016 г. на совместном заседании кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета и кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Результаты диссертационной работы были доложены на VIII съезде Научного общества нефрологов России (ноябрь 2015 г.), 14-м Европейском конгрессе терапевтов (октябрь 2015 г.), 49-м конгрессе ERA-EDTA (май 2012 г.).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки задач, их теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в работе нефрологического и ревматологического отделений Университетской клинической больницы № 3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; внедрены в практику преподавания курса внутренних болезней студентам Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Выражаю глубокую благодарность за повседневную помощь в работе над диссертацией научному руководителю академику РАН, д.м.н., профессору Н.А. Мухину. Сердечно признательна за помощь в работе и ценные консультации д.м.н., профессору кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Л.В. Лысенко; к.м.н., ассистенту В.В. Рамееву; рецензентам – к.м.н., доценту кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова Т.Н. Красновой и д.м.н., профессору кафедры нефрологии и гемодиализа И.Н. Бобковой, а также всему коллективу Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Автор благодарит за плодотворное сотрудничество врачей детского отделения ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", персонально д.м.н. С.О. Салугину и к.м.н. Е.С. Федорова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 – в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии, 1 – в зарубежном журнале.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения и выводов, практических рекомендаций, списка литературы, иллюстрирована 18 таблицами и 15 рисунками. Библиография включает 248 источников (16 – отечественных и 232 – зарубежных).

База проведения

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Обследован 91 больной (42 мужчины и 49 женщин в возрасте от 3 до 77 лет), наблюдавшийся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева и в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой в период с 2010 г. по 2015 г.

Больные были разделены на 3 группы. В основную группу исследования вошло 46 больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями: 34 – с ПБ, 12 – с другими семейными периодическими лихорадками, среди них 8 больных криопиринопатиями (синдромом Макла-Уэллса (6), NOMID/CINCA (2)) и 4 больных с TRAPS. 8 больных после эффективного лечения были обследованы повторно. Учитывая особенности патогенеза ПБ с главной ролью нейтрофила, больных ПБ анализировали в составе отдельной подгруппы аутовоспаления. Диагностика ПБ проводилась по клиническим критериям Тель Хашомер (Tunca M. et al., 2005). Диагноз синдрома Макла-Уэллса, NOMID/CINCA и TRAPS, предполагаемый по клинической картине заболеваний, подтверждали при молекулярно-генетическом исследовании.

Группу больных аутовоспалительными заболеваниями сравнивали с группой больных аутоиммунными заболеваниями, в которую было включено 22 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами (18 – гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), 3 – эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (Черга-Страусс), 1 – микроскопическим полиангиитом) и 16 больных ревматоидным артритом. АНЦА-ассоциированные васкулиты диагностировали по критериям Американской коллегии ревматологов 1990 г. (Leavitt R.Y. et al., 1990), РА – по классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. (Балабанова Р., 2012).

Кроме того, исследовали небольшую группу из 7 больных полигенными аутовоспалительными заболеваниями – анкилозирующим спондилоартритом – болезнью Бехтерева (4 больных), интерстициальной болезнью легких/саркоидозом (1), подагрой (1) и болезнью Бехчета (1). Диагноз болезни Бехтерева устанавливали по модифицированным Нью-Йоркским классификационным критериям (Рудов А.С. и соавт., 2015), болезни Бехчета – по Международным критериям (критериям ISBD, Taylor J. et al., 2014), подагры – по критериям Европейской антиревматической лиги EULAR 2006 г. (Барскова В.Г., 2007). Диагноз саркоидоза был установлен на основании типичных клинических проявлений и по результатам гистологического исследования ткани легкого.

Из исследования исключали больных с коморбидными состояниями, при которых концентрация провоспалительных белков может повышаться вторично: выраженный

атеросклероз аорты, сосудов сердца (инфаркт миокарда в анамнезе или стенокардия напряжения 2-3 функционального класса), головного мозга с ишемическими атаками в анамнезе, ожирение 2 и более степени (индекс массы тела более 35 кг/м²), сахарный диабет 2 типа, острые инфекционные заболевания или обострения хронических инфекций, оперативные вмешательства в течение последних 2 месяцев и наличие злокачественных новообразований.

Наряду с традиционным клинико-лабораторным обследованием у 29 больных ПБ и у 10 больных другими СПЛ было проведено молекулярно-генетическое исследование, подтвердившее диагноз. Диагноз амилоидоза, предполагаемый по клинико-лабораторным признакам, подтверждали морфологически при исследовании биоптатов ткани почки (у 3 больных) или прямой кишки (у 8 больных).

На основании проведенного клинико-лабораторного обследования в зависимости от фазы активности или ремиссии заболевания пациенты каждой группы подразделялись на 2 подгруппы.

Признаками активности ПБ считали развитие приступа в период обследования или высокую частоту приступов (ежемесячно и чаще) перед включением в исследование при множественной локализации серозитов. Активность ПБ мы расценивали как высокую у больных с сохраняющимися приступами ПБ (до 3-6 в год), несмотря на проводимое лечение. Ремиссию ПБ констатировали у больных, регулярно принимающих колхицин с клиническим эффектом, когда приступы не развивались в течение 3 и более месяцев. Тяжесть ПБ определяли по критериям E.Pras, 1998 г. (критерии Тель Хашомер) и по критериям A. Mor, 2005 г. (модифицированные критерии Тель Хашомер).

Активность других изучаемых нами семейных периодических лихорадок – криопиринопатий и TRAPS, ввиду отсутствия общепринятых критериев, оценивали по наличию основных клинических симптомов заболевания: лихорадки более 38⁰С, абдоминалгий, тошноты и рвоты, диареи, отечности суставов, воспаления глаз, головной боли, боли в конечностях и кожной сыпи. В исследовании рабочей группы EUROFEVER показано, что именно эти признаки достоверно свидетельствуют о высокой активности семейных периодических лихорадок (Piram M. et al., 2014).

Активность РА оценивали по индексу DAS28. Значение индекса менее 3,2 соответствовало ремиссии заболевания, более 3,2 – его активности (Олюнин Ю.А., 2014). Для расчета клинической активности АНЦА-ассоциированных васкулитов использовали Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS 3.0, Luqmani R.A. et al., 1994; Моисеев С.В. и соавт., 2014). Ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита соответствовало значение BVAS 0-1 балл, активности – значение индекса более 2 баллов.

Для определения активности болезни Бехтерева рассчитывали комбинированный индекс ASDAS_{COЭ}. Значение индекса менее 1,3 свидетельствовало о ремиссии заболевания, более 1,3 – об его активности (Эрдес Ш.Ф. и соавт., 2014). Активность болезни Бехчета определяли исходя из наличия основных клинических симптомов заболевания: рецидивирующих изъязвлений полости рта и гениталий, поражений глаз (увеит, задний увеит, васкулит сетчатки) и кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит или папулопустулезные высыпания, акнеподобные узелки) (Bhakta V.V. et al., 1999). Активность интерстициальной болезни легких оценивали на основании специфических изменений на рентгенограммах или компьютерных томограммах органов грудной клетки, а также клинико-лабораторных признаков активности (повышение температуры тела, увеит, узловатая эритема, папулезная сыпь, рубцовые изменения кожи, полиартралгии, спленомегалия, прогрессирование респираторных симптомов; Саперов В.Н. и соавт., 2007).

Сывороточный уровень S100A12 определяли у всех больных, включенных в исследование, методом твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы CircuLex (CircuLex S100A12/EN-RAGE ELISA Kit). Исследование проводили в лаборатории научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Сыворотку получали из крови, взятой при проведении планового биохимического анализа, путем центрифугирования при комнатной температуре в течение 20 минут с частотой 3000 оборотов в минуту. Для выполнения отсроченных исследований сыворотку замораживали и хранили в холодильнике при температуре -200° С. Анализ проводили по предложенной в инструкции методике.

При статистической обработке данных использовали методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Значение качественных признаков приводили в процентах и сравнивали с использованием метода χ -квадрат, их влияние на другие показатели оценивали с помощью определения отношения шансов (ОШ) и расчета 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для определения различий между двумя группами применяли критерий Манни-Уитни. При проведении множественных статистических сравнений в расчеты вносили поправку Бонферрони или использовали критерий Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки чувствительности и специфичности изменений сывороточного уровня S100A12 в зависимости от активности воспаления проводили построение характеристической (ROC-) кривой. В качестве допустимой ошибки принятия нулевой гипотезы считали уровень менее 0,05. Статистические расчеты проводили в программе Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, USA).

Результаты исследования

Клиническая характеристика исследованных больных

Фаза активности семейных периодических лихорадок характеризуется лихорадкой, абдоминальным, кожным и суставным синдромами. При этом приступы заболевания могут развиваться с более или менее отчетливой периодичностью.

Наиболее яркие и стереотипные приступы («воспалительные атаки») мы отмечали среди больных периодической болезнью. У всех 34 больных ПБ наблюдались пароксизмальные асептические самопроизвольно купирующиеся перитониты, у многих (21 из 34 – 62%) сочетающиеся с сухим плевритом (полисерозит). Наряду с торакалгиями у 15 больных (40%) выявляли суставной синдром. Суставные приступы, обусловленные асептическим синовитом, в основном (у 14 больных) имели характер острых рецидивирующих артритов, проявляющихся гиперемией, отечностью и болезненностью суставов. Приступы полисерозита у всех 34 больных сочетались с лихорадкой разной степени выраженности. У большинства изученных больных продолжительность приступа составляла 2-3 суток (с медианой в 60 часов). У 20 (59%) больных ПБ приступы развивались редко, один раз в несколько месяцев. Частые приступы (более 2 раз в месяц) мы наблюдали всего у 3 (9%) больных, еще у 11 (32%) – приступы возникали 1-2 раза в месяц. Среди обследованных больных у 23 было констатировано активное течение ПБ, у 11 – ее ремиссия.

«Воспалительные атаки» отмечались и при других изученных семейных периодических лихорадках, однако выраженность их была меньшей – повышение температуры тела нередко ограничивалось субфебрилитетом, абдоминалгии не сопровождалась отчетливыми клиническими признаками перитонита, суставной синдром проявлялся артралгиями или артритами без значительной экссудации в синовиальную полость. При криопиринопатиях и TRAPS приступы отличались затяжным течением, в среднем 14 дней, у большинства больных (у 10 из 12) клинические проявления болезни (слабость, снижение аппетита, головные боли) наблюдались и в межприступный период, только 2 больных в межприступный период ощущали себя абсолютно здоровыми. У 11 больных отмечалась кожная сыпь: у 6 с синдромом Макла-Уэллса она имела уртикарный характер, у 2 с NOMID/CINCA и 3 с TRAPS наблюдались распространенные геморрагии. Нейросенсорная тугоухость, характерная для криопиринопатий, была выявлена у 2 больных с синдромом Макла-Уэллса и у одного больного NOMID/CINCA. Поражение глаз проявлялось увеитом (у 4 больных с синдромом Макла-Уэллса) и хориоретинитом (у 2 больных с TRAPS). У 2 больных NOMID/CINCA наблюдалось тяжелое поражение центральной нервной системы в виде асептического менингита, менингоэнцефалита и гидроцефалии. У больного с TRAPS отмечалось редкое проявление семейных периодических лихорадок – асептический выпотной перикардит. У 7 больных этой группы была выявлена

высокая активность семейных периодических лихорадок, у 3 больных, получающих лечение ингибиторами IL-1, и 2 нелеченных больных исходно наблюдалась ремиссия заболевания.

Среди 22 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами у 5 (22,7%) заболевание характеризовалось локальным поражением верхних дыхательных путей, у 17 (77,3%) отмечался генерализованный васкулит с поражением легких, почек и нервной системы. Все изученные больные получали иммуносупрессивную и цитостатическую терапию. Активность васкулита (BVAS от 4 до 12 баллов, медиана – 7, межквартильный размах – 4-11 баллов) была констатирована у 7 больных. Все они отмечали выделение геморрагических корок из носа и затруднение носового дыхания, обострение хронического отита было выявлено у 4 больных (57%), у 4 больных (57%) также выявлялись артралгии и миалгии. Более редкими клиническими симптомами, свидетельствующими об активности васкулита, были повышение температуры тела (у одного больного до субфебрильных цифр, у одного – лихорадка до 39⁰С) и геморрагическая сыпь (у 2 больных). У 2 больных отмечалось прогрессивное поражение легких, у одного – развитие остронефритического синдрома с нарушением функции почек, еще у одного – неврологические нарушения (двигательно-сенсорная полиневропатия и периферический дистальный правосторонний гемипарез). У 15 больных за последние 3 месяца не было отмечено выраженного ухудшения состояния (ремиссия васкулита, BVAS 0-1 балл, медиана – 0,31), однако у большинства из них сохранялись слабость (12 больных), периодические артралгии и миалгии (9 больных), заложенность носа и периодическое отхождение слизистых или слизисто-геморрагических корок (5 больных), одышка при минимальной физической нагрузке и сухой кашель (2 больных).

Среди 16 больных РА у 12 наблюдалось активное течение заболевания: олиго- или полиартриты (у 25 и 75% соответственно) с умеренными синовитами, утренняя скованность длительностью 2-6 часов. У одной больной олигоартрит имел выраженный экссудативный характер. Как правило, суставной синдром сопровождался общей слабостью, снижением работоспособности и миалгиями, у одной больной отмечалось повышение температуры тела до 38-38,5⁰С. Поражение глаз в виде эписклерита было выявлено у 2 больных, поражение легких в виде фиброзирующего альвеолита – у 4, у 2 из них сформировалась легочная гипертензия. У 2 больных наблюдался гломерулонефрит нефротического типа в рамках РА, подтвержденный морфологически при нефробиопсии (мезангиопролиферативный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит с фибропластической трансформацией), у 2 больных развился АА-амилоидоз. Еще у одной наблюдаемой нами больной с активным течением РА отмечались заострение черт лица, истончение и гиперпигментация кожи с тенденцией к формированию кистетного рта, при обследовании были выявлены антитела к ДНК, антинуклеарный фактор и порок аортального клапана, что позволяло обсуждать наличие сочетанного заболевания – системной склеродермии

и РА (синдром Шарпа). У 4 больных наблюдалась ремиссия РА, но у 3 из них сохранялась кратковременная утренняя скованность суставов рук.

Среди больных полигенными аутовоспалительными заболеваниями у 4 отмечалось активное течение болезни, у 3 была диагностирована ремиссия заболевания.

Изменения традиционных показателей воспаления в исследованных группах больных

Анализ результатов исследования традиционных показателей воспаления подтвердил их значение в оценке активности как аутовоспалительных, так и аутоиммунных заболеваний. При этом существенных различий в уровне повышения этих показателей в фазу активности изученных заболеваний не обнаружено, кроме более высокого значения «С»-РБ ($p=0,026$) у больных аутовоспалительными заболеваниями (таблица 1).

Таблица 1.

Значения традиционных показателей воспаления у больных в фазу активности аутовоспалительных (АВЗ, $n=30$) и аутоиммунных (АИЗ, $n=19$) заболеваний

Лабораторный показатель	Медиана (25-75 процентиля) в фазу активности АВЗ	Медиана (25-75 процентиля) в фазу активности АИЗ	p
Лейкоциты, тыс. в мкл	8,8 (6,8 -11,6)	7,2 (4,8-10,9)	0,18
Нейтрофилы, тыс. в мкл	5,76 (4,52-7,05)	4,18 (2,8-6,44)	0,12
Тромбоциты, тыс. в мкл	263 (227-337)	217 (195-306)	0,15
СОЭ, мм/ч	25 (18-33)	28 (13-39)	0,92
«С»-РБ, степень повышения	2,48 (1,1-10,2) норм	1,04 (0,0-2,25) норм	0,026
Фибриноген, г/л	4,7 (4,54-5,42)	4,27 (3,59-6,19)	0,34

Мы оценили значение указанных показателей воспаления отдельно у больных ПБ, как наиболее многочисленной подгруппы больных аутовоспалительными заболеваниями (таблица 2).

Таблица 2.

Значения традиционных показателей воспаления у больных ПБ в фазу активности ($n=23$) и ремиссии ($n=11$)

Лабораторный показатель	Медиана (25-75 процентиля) в фазу активности ПБ	Медиана (25-75 процентиля) в фазу ремиссии ПБ	p
Лейкоциты, тыс. в мкл	7,7 (6,30-9,8)	6,1 (4,7-7,1)	0,008973
Нейтрофилы, тыс. в мкл	5,14 (4,45-6,47)	3,33 (2,72-3,71)	0,000411
Тромбоциты, тыс. в мкл	259,5 (226-323)	208,5 (188-233)	0,019482
СОЭ, мм/ч	21 (16-32)	9 (6-18)	0,000239
«С»-РБ, степень повышения	2,20 (1,01-9,1) норм	0,25 (0,08-1) норм	0,005481
Фибриноген, г/л	5,15 (4,54-5,81)	3,98 (3,33-4,34)	0,023343

Оказалось, что у больных ПБ уровни «С»-РБ, СОЭ и других показателей воспаления в фазу активности в среднем были выше, чем в ремиссию, однако отличались вариабельностью и у части больных даже в период клинической активности могли оставаться в пределах референсных значений. Так, в фазу активности ПБ у 10 больных (43%) не отмечено повышения СОЭ, а у 5 больных (22%) – и уровня «С»-РБ. Следовательно, эти показатели не могут рассматриваться как достаточно информативные маркеры степени активности аутовоспаления, что особенно важно при ПБ в связи с частотой развития среди больных ПБ реактивного АА-амилоидоза в результате длительного персистирующего воспаления. Можно предположить, что большей информативностью в оценке активности аутовоспалительных заболеваний обладает белок S100A12, маркер преимущественно нейтрофильного воспаления.

Изменения сывороточного уровня белка S100A12 у больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями и их клиническая оценка

У больных ПБ в фазу активности сывороточный уровень S100A12 составил 969,34 нг/мл (788,45-1122,35), что почти в 3 раза выше, чем в фазу ремиссии – 331,95 нг/мл (258,65-530,4; $Z=-4,02$; $p=0,000059$). При этом сывороточный уровень S100A12 у нелеченных и неэффективно леченных больных, а также во время приступа ПБ был одинаково высоким. Уровень изученного маркера в сыворотке достоверно снижался при достижении видимого клинического эффекта терапии колхицином, однако у большинства больных не до референсных значений – 120 нг/мл (рис. 1), что свидетельствует о сохранении у этих больных остаточной активности воспаления и в отсутствии клинических проявлений.

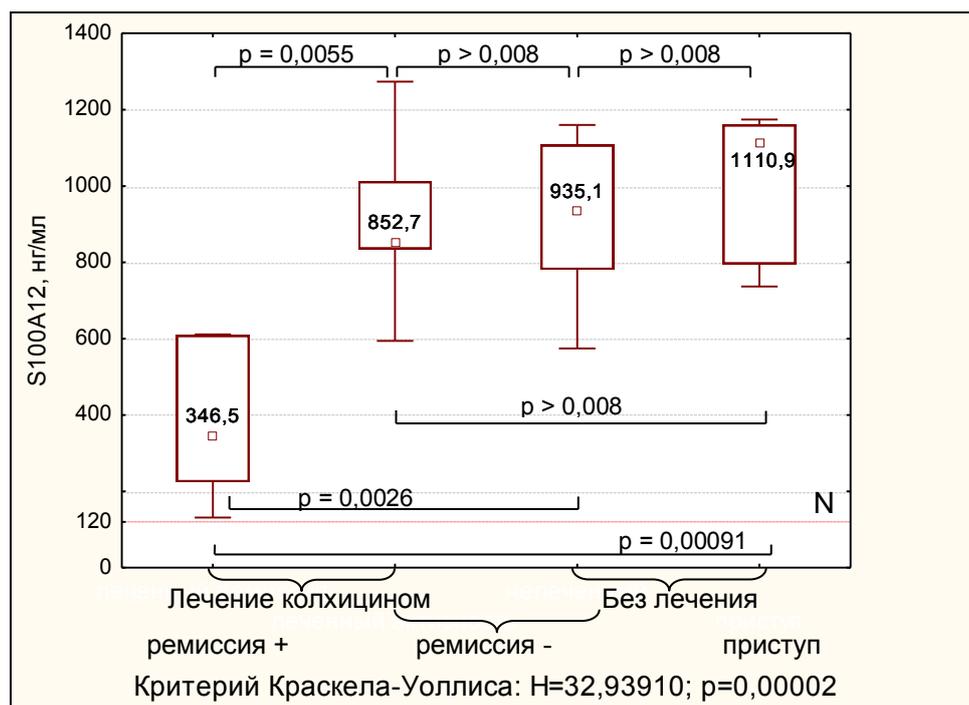


Рисунок 1. Сывороточный уровень S100A12 в фазу активности и ремиссии ПБ

Таким образом, определение сывороточного уровня алармина S100A12 имеет преимущество перед исследованием традиционных показателей воспаления в оценке субклинической активности воспаления.

Сохраняющаяся субклиническая активность воспаления при ПБ является основной причиной развития и прогрессирования осложнений, в первую очередь, вторичного АА-амилоидоза. Несмотря на то, что различий по сывороточному уровню S100A12 между больными ПБ с амилоидозом и без амилоидоза нами не выявлено ($Z=0,41$, $p=0,68$), значение данного показателя в оценке риска развития и прогрессирования амилоидоза не вызывает сомнений, поскольку изученный белок является чувствительным маркером персистирующего воспаления, которому согласно многофакторной модели принадлежит ключевая роль в продукции амилоидогенного предшественника АА-амилоида (Obici L. et al., 2012). Так, среди 9 наблюдаемых нами больных ПБ с амилоидозом, имеющих ремиссию заболевания в результате лечения колхицином в дозе 1,5-2 мг в сутки, лишь у 3 за последний год отмечалась стабилизация течения амилоидной нефропатии без прогрессирования, у 6 отмечено нарастание протеинурии на 1г/л и более, нередко с формированием нефротического синдрома и/или усугублением почечной недостаточности. При этом у больных с прогрессирующим течением амилоидной нефропатии сывороточный уровень S100A12 был значительно выше – 815,35 нг/мл (781,2-1012,0), чем у больных со стабильным течением заболевания – 417,5 нг/мл (292,7-611,1; $Z=-2,07$, $p=0,039$).

Нами изучена связь изменений сывороточного уровня S100A12 у больных ПБ с ее отдельными клиническими проявлениями: уровень S100A12 не зависел от формы ПБ, т.е. локализации и распространенности полисерозита ($Z=-1,93$; $p=0,053$), наличия суставного синдрома ($Z=0,32$; $p=0,75$) и частоты приступов ($H=2,17$; $p=0,34$). В то же время сывороточный уровень S100A12 был выше ($Z=-2,01$, $p=0,04$) у M694V-гомозигот по сравнению с носителями других генотипов, что, по-видимому, обусловлено генетической предрасположенностью к высокой активности ПБ у этих больных: вероятность высоко активного течения ПБ у гомозиготных носителей мутации M694V увеличивалась более, чем в 15 раз (ОШ=15,71, ДИ 1,4-402,17, $\chi = 5,62$, $p = 0,018$).

Взаимосвязи сывороточного уровня S100A12 с такими традиционными показателями воспаления, как количество лейкоцитов и тромбоцитов ($R=0,20$, $p=0,23$ и $R=0,32$, $p=0,07$) не выявлено. Корреляция сывороточного уровня S100A12 с СОЭ ($R=0,45$, $p=0,0074$) и «С»-РБ ($R=0,34$, $p=0,046$) была косвенной, сильная корреляция выявлена только с белком острой фазы воспаления – фибриногеном ($R=0,67$, $p=0,023$).

У больных другими семейными периодическими лихорадками – криопиринопатиями и TRAPS, отмечалась та же тенденция, что и у больных ПБ, – повышение уровня S100A12 в фазу

активности – 471,45 нг/мл (413,14-761,8), и его более низкие показатели в фазу ремиссии – 156,65 нг/мл (89,24-254,12; $Z=3,12$; $p=0,00085$). Однако, в отличие от ПБ, степень этого повышения была значительно меньшей ($H=35,76977$; $p=0,00001$, рис. 2). Даже в фазу активности этих форм СПЛ уровень S100A12 был практически таким же, как при ПБ в фазу ремиссии. Выявленные особенности, по-видимому, связаны с тем, что при криопиринопатиях и TRAPS ведущую роль играют клетки моноцитарного ряда, в то время как в основе патогенеза ПБ лежит генетически обусловленная дегрануляция нейтрофилов.

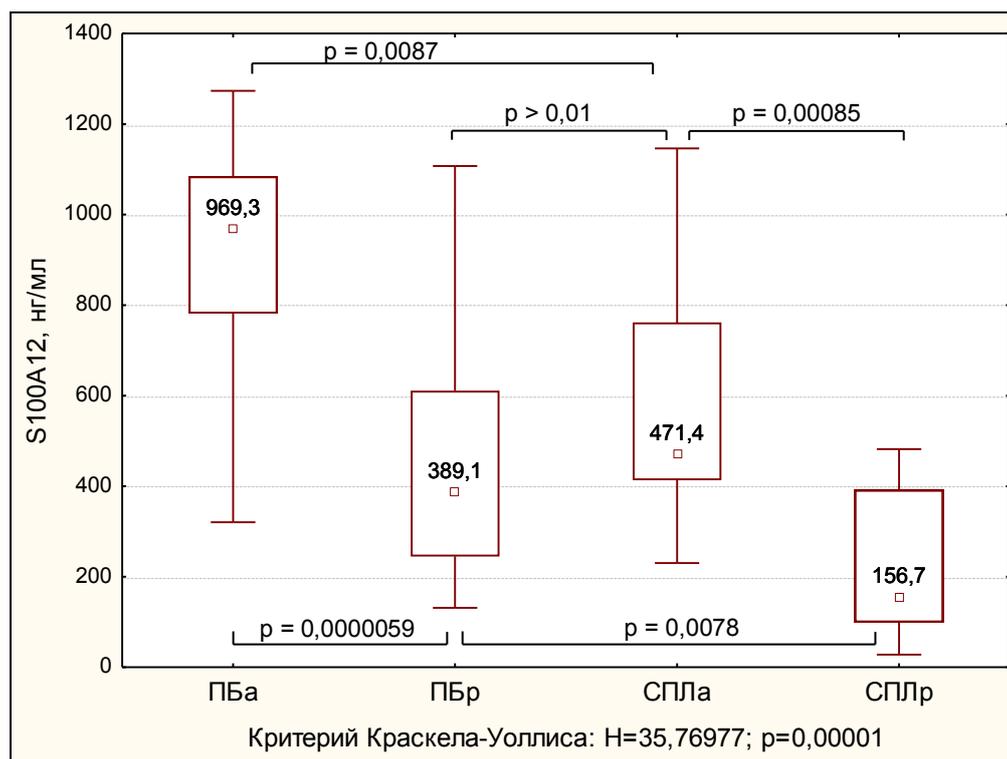


Рисунок 2. Сывороточный уровень S100A12 у больных с периодической болезнью (ПБ) и другими формами семейных периодических лихорадок (СПЛ) в фазу активности (а) и ремиссии (р).

Таким образом, исследование уровня S100A12 в крови позволяет не только оценить активность воспаления, но и выделить те формы заболеваний, при которых главенствующую роль играют нейтрофилы, что важно для выбора тактики лечения.

Оценка динамики изменения сывороточного уровня S100A12 у 8 эффективно леченных колхицином больных ПБ и больных другими формами СПЛ после эффективного лечения блокаторами IL-1 показала, что в целом наблюдалось почти четырехкратное снижение сывороточного уровня S100A12 у этих больных – с 771,5 нг/мл (437,9-1120,3) до 199,75 нг/мл (97,8-531,3; $Z=2,24$, $p=0,013$). Однако если у больных криопиринопатиями и TRAPS уровень S100A12 практически нормализовался, то у больных ПБ полной нормализации S100A12 не отмечено (рис. 3), что, с одной стороны, подтверждает высказанную гипотезу о сохранении

субклинической активности воспаления у больных ПБ, с другой – доказывает значение определения сывороточного уровня S100A12 при мониторинговании эффективности лечения.

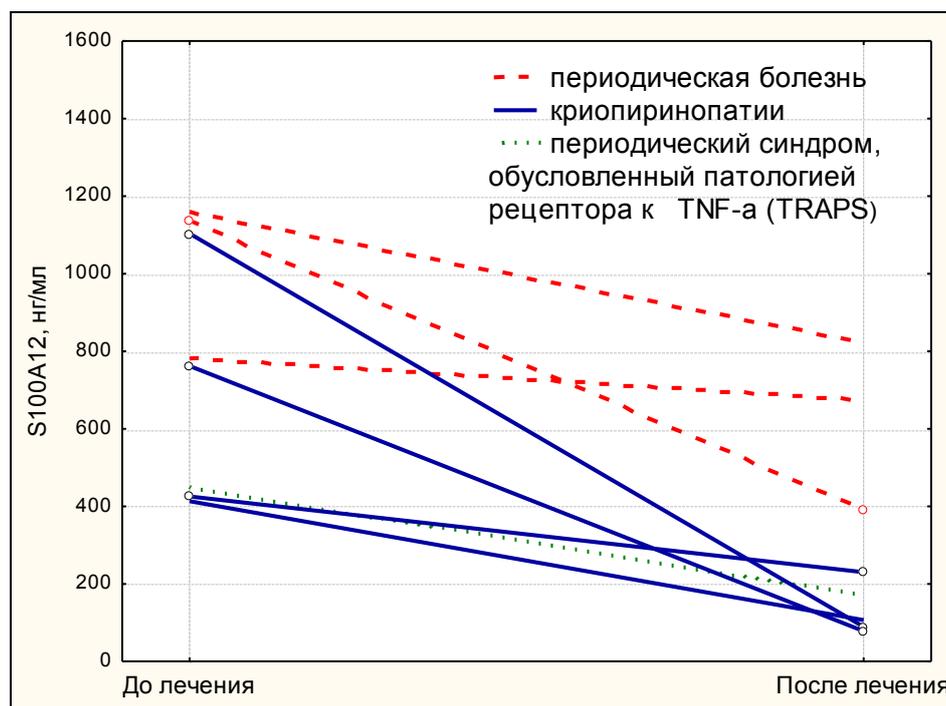


Рисунок 3. Сывороточный уровень S100A12 у больных ПБ и другими формами СПЛ до и после лечения.

Изменение сывороточного уровня S100A12 у больных аутоиммунными и полигенными аутовоспалительными заболеваниями и их клиническая оценка

Сопоставление групп больных аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями по уровню S100A12 позволило установить, что при аутоиммунных заболеваниях уровень S100A12 был значимо ниже как в фазу активности ($Z=5,52$; $p=0,000000058$), так и ремиссии ($Z=2,53$; $p=0,01$). Таким образом, уровень S100A12, являясь маркером активности аутовоспаления, может быть использован в дифференциальной диагностике, указывая на преимущественно аутовоспалительную природу заболевания.

Патогенез полигенных аутовоспалительных заболеваний считают смешанным, поскольку наряду с аутовоспалительными в их развитии принимают участие и аутоиммунные механизмы (Sims A.M. et al., 2004), в связи с чем нам представлялось важным оценить сывороточный уровень S100A12 у этих больных. Установлено, что он существенно повышался у больных в фазу активности заболеваний – 518,28 нг/мл (428,52-649,47), по сравнению с фазой ремиссии – 116,02 нг/мл (110,03-139,59; $Z=-2,12$; $p=0,034$), причем степень этого повышения оказалась сопоставимой с группой больных криопиринопатиями и TRAPS ($Z=0,71$; $p=0,48$), и значительно выше, чем у больных в фазу активности аутоиммунных заболеваний ($Z=2,04$; $p=0,022$) (рис.4).

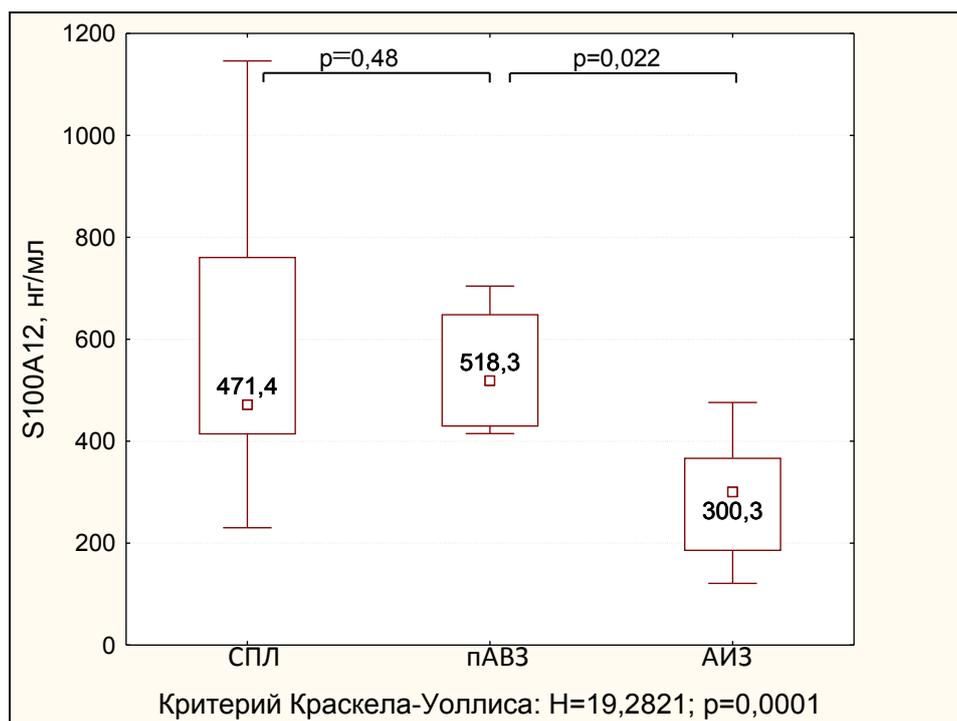


Рисунок 4. Сывороточный уровень S100A12 у больных в фазу активности семейных периодических лихорадок (СПЛ), полигенных аутовоспалительных (пАВЗ) и аутоиммунных (АИЗ) заболеваний.

Таким образом, по характеру изменений сывороточного уровня S100A12 полигенные аутовоспалительные заболевания ближе к аутовоспалительным, чем к аутоиммунным заболеваниям, что меняет традиционный взгляд на эту группу больных: выявление при них высокого сывороточного уровня S100A12 – признака аутовоспаления, может быть основанием для назначения таргетных противовоспалительных препаратов (ингибиторы IL-1, TNF- α , колхицин).

Значение определения сывороточного уровня S100A12 при оценке активности аутовоспаления

Мы использовали значения сывороточного уровня S100A12 (межквартильный размах и медиану) у больных в фазу активности аутовоспалительных (413,14 нг/мл, 450,29 нг/мл и 761,8 нг/мл) и аутоиммунных заболеваний (184,60 нг/мл, 300,27 нг/мл и 367,83 нг/мл) для построения характеристической кривой с целью определения критериев дифференциальной диагностики между аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями (рис. 5, а). Анализ характеристической (ROC-) кривой показал ее значительное удаление от биссектрисы поля графика и, следовательно, высокую диагностическую эффективность теста. Максимальная специфичность (90%) при приемлемом уровне чувствительности (69%) теста достигается при значении сывороточного уровня S100A12 413 нг/мл; у больных с более высокими его

значениями имеются достаточные основания предполагать наличие преимущественно аутовоспалительного механизма заболевания и обсуждать показания к назначению соответствующей таргетной терапии.

Аналогичная ROC-кривая была построена для проведения дифференциальной диагностики нейтрофильного от других вариантов аутовоспаления. В качестве модели нейтрофильного аутовоспаления мы использовали больных ПБ. Максимальная специфичность теста (98,3%) достигалась при уровне S100A12 762 нг/мл. Несмотря на то, что этот уровень S100A12 характеризовался достаточно низкой чувствительностью, т.е. при таком значении теста «пропускалось» значительное число больных с нейтрофильным характером воспаления, при более высоком сывороточном уровне S100A12 – более 762 нг/мл, возможно с высокой вероятностью диагностировать преобладание нейтрофильного воспаления (рис. 5, б).

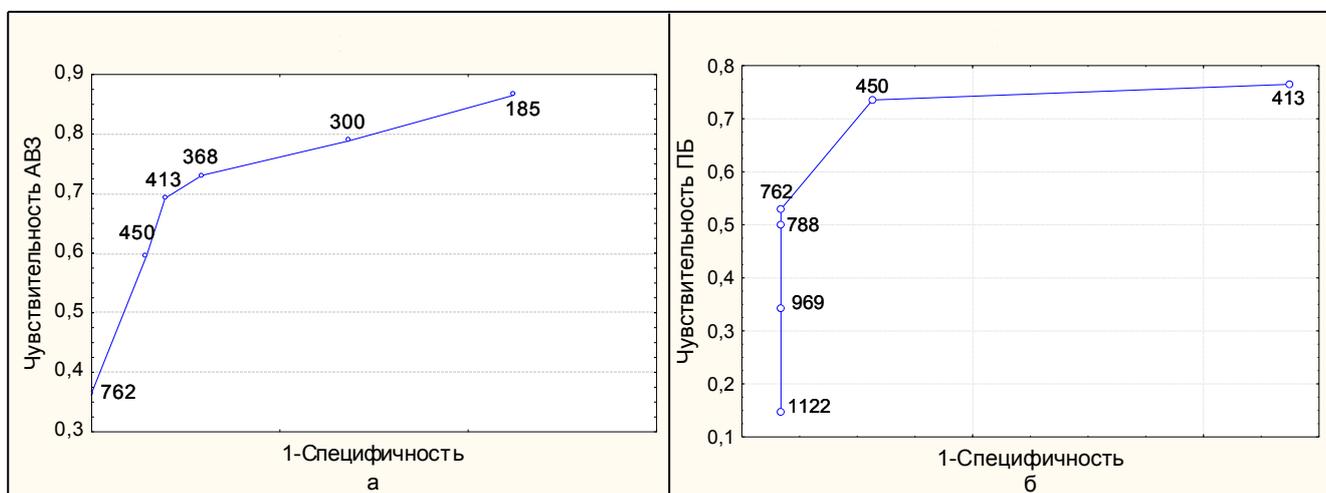


Рисунок 5. Характеристические кривые для проведения дифференциальной диагностики:
а – аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний;
б – нейтрофильного и иных вариантов аутовоспаления.

Более трудной задачей оказалось решение вопроса о критерии остаточной активности аутовоспалительного заболевания на основании изучения сывороточного уровня S100A12, т.к. в этом случае отсутствует убедительный способ проверки диагностической эффективности теста. Для получения такого критерия необходима организация длительных проспективных исследований. По данным нашего исследования, в результате успешного применения современных антицитокиновых препаратов возможно снижение уровня S100A12 ниже 200 нг/мл, что приближается к норме, т.е. к уровню, к которому необходимо стремиться при лечении, – 120 нг/мл. В то же время сохранение у больных, несмотря на лечение, более высокого сывороточного уровня S100A12 следует рассматривать как признак сохраняющейся остаточной активности воспаления и относить таких больных к группе риска по вторичному АА-амилоидозу и другим осложнениям, связанным с персистенцией воспаления.

Выводы

1. У больных моногенными (ПБ, криопиринопатии – синдром Макла-Уэллса, NOMID/CINCA, и TRAPS) и полигенными аутовоспалительными заболеваниями (болезнь Бехтерева, Бехчета, подагра, интерстициальная болезнь легких) традиционные показатели воспаления (лейкоцитоз, повышение СОЭ, «С»-РБ, фибриногена) отличаются большой вариабельностью и недостаточно информативны в оценке активности аутовоспаления, особенно при субклиническом персистирующем его течении.
2. Алармин S100A12 является эффективным маркером аутовоспаления: его уровень в сыворотке крови больных аутовоспалительными заболеваниями существенно повышен в фазу активности и снижается при развитии ремиссии; у больных аутоиммунными заболеваниями в фазу активности уровень S100A12 значимо ниже, чем у больных аутовоспалительными заболеваниями, причем не только моногенными, но и полигенными со смешанным механизмом аутовоспаления ($Z=2,04$; $p=0,022$).
3. У больных с активным течением ПБ, обычно носителей гомозиготной мутации M694V, выявляется особенно высокий сывороточный уровень S100A12 (969,34 нг/мл, межквартильный размах 788,45-1122,35 нг/мл), который даже при ремиссии заболевания часто превышает показатели у больных с другими семейными периодическими лихорадками в фазу активности ($N=35,76977$; $p=0,00001$).
4. На основании построения характеристических кривых выявление у больных сывороточного уровня S100A12 более 413 нг/мл свидетельствует о преобладании в генезе заболевания аутовоспалительных реакций (чувствительность 69%, специфичность 90%); выявление уровня S100A12 выше 762 нг/мл указывает на выраженность аутовоспаления и преимущественно нейтрофильный его характер (чувствительность 52,9%, специфичность 98,3%), что позволяет определить показания к применению препаратов таргетного воздействия (колхицин, ингибиторы IL-1, TNF- α).
5. Уровень S100A12 значительно снижается ($Z_{кр.Вилкоксона}=2,24$, $p=0,013$) у больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями в результате эффективного лечения; при этом необходимо добиваться снижения S100A12 в сыворотке до целевого уровня (120 нг/мл), который позволяет обеспечивать более полный контроль над аутовоспалением, в то время как недостижение целевого значения является признаком сохраняющегося воспаления даже при отсутствии клинических эквивалентов активности (субклиническое течение воспаления) и показанием для усиления таргетной терапии.

Практические рекомендации

1. При определении активности аутовоспалительных заболеваний, как моно-, так и полигенных, наряду с традиционными показателями воспаления целесообразно исследовать сывороточный уровень алармина S100A12.
2. При лечении больных моногенными аутовоспалительными заболеваниями – ПБ и другими формами СПЛ, необходимо стремиться к нормализации уровня S100A12 (120 нг/мл); недостаточное снижение данного показателя свидетельствует о сохраняющейся активности аутовоспаления, даже при отсутствии его клинических проявлений, и повышает риск развития осложнений, связанных с персистенцией воспаления, в частности, вторичного АА-амилоидоза.
3. Выявление у больных с заболеваниями со смешанным, аутоиммунным и аутовоспалительным механизмом (болезнь Бехчета, Бехтерева, подагра и др.) сывороточного уровня S100A12 более 413 нг/мл указывает на ведущую роль аутовоспаления в механизме развития заболевания и обосновывает применение противовоспалительных препаратов таргетного действия (ингибиторы IL-1 , TNF- α , колхицин).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в журналах:**

1. **Богданова М.В.**, Рамеев В.В., Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О., Мухин Н.А. Сывороточный кальгранулин С — высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками // Терапевтический архив, 2016. – № 88 – С. 58-64.
2. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И., Загребнева А.И., **Богданова М.В.**, Моисеев С.В. Криопирин-ассоциированный периодический синдром // Клиническая фармакология и терапия, 2016. – № 25 – С. 82-89.
3. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Рамеев В.В., **Богданова М.В.**, Моисеев С.В., Симонян А.Х. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни // Клиническая фармакология и терапия, 2014. – № 23 – С. 40-44.
4. Рамеев В.В., Козловская Л.В., **Богданова М.В.** Синдром Макла-Уэллса, обусловленный новой мутацией криопирина: успешное лечение антагонистом интерлейкина-1 // Терапевтический архив, 2012. – № 84 – С. 53-59.
5. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., **Bogdanova M.V.**, Rameev V.V., Moiseev S.V., Simonyan A.Kh. Predictors of AA amyloidosis in Familial Mediterranean fever // Rheumatology International, 2015. – № 35 – P. 1257-1261.

Тезисы конференций:

1. **Богданова М.В.**, Рамеев В.В., Козловская Л.В., Федоров Е.С., Салугина С.О., Мухин Н.А. Сывороточный кальгранулин С – высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками // сборник тезисов VIII Съезда Научного общества нефрологов России / Ассоциация нефрологов России. – Москва, 2016. – С. 10-11.
2. **Bogdanova M.V.**, Rameev V.V., Simonian A.Kh., Kozlovskaya L.V. AA amyloidosis risk factors in patients with Familial Mediterranean fever. 49-й конгресс ERA-EDTA, май 2012 г., г. Париж (тезисы и постерный доклад).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABZ	Аутовоспалительные заболевания
АИЗ	Аутоиммунные заболевания
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофила
ДИ	Доверительный интервал
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ОШ	Отношение шансов
ПБ	Периодическая болезнь
РА	Ревматоидный артрит
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПЛ	Семейные периодические лихорадки
«С»-РБ	«С»-реактивный белок
ASDAS _{СОЭ}	Индекс активности анкилозирующего спондилита (ankylosing spondylitis disease activity score)
BVAS	Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham vasculitis activity score)
DAS28	Индекс активности заболевания, применяемый для оценки активности ревматоидного артрита (disease activity score)
IL	Интерлейкин (interleukin)
NOMID/CINCA	Мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (neonatal onset multisystemic inflammatory disease)/Нейро-кожно-суставной синдром детей (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome)
TNF	Фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor)
TRAPS	Семейная периодическая лихорадка, ассоциированная с патологией рецептора к TNF- α (TNF- α receptor associated periodic syndrome)

АННОТАЦИЯ

В работе изучена роль определения уровня сывороточного алармина S100A12 при аутовоспалительных заболеваниях. Показано, что применяемые традиционные показатели воспаления недостаточно информативны в оценке активности аутовоспаления. Исследование сывороточного уровня S100A12 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью определить активность периодической болезни и других форм семейных периодических лихорадок, а также выраженность аутовоспаления при заболеваниях со смешанным, аутовоспалительным и аутоиммунным, патогенезом. Уровень S100A12 выше 413 нг/мл свидетельствует об активности аутовоспаления, а выше 762 нг/мл – о преимущественно нейтрофильном его характере, что обосновывает применение таргетных противовоспалительных препаратов. Значительное снижение этого маркера при эффективности лечения позволяет использовать его для мониторинга результатов лечения у больных аутовоспалительными заболеваниями. Сохранение повышенного уровня S100A12 в процессе лечения свидетельствует о недостаточной его эффективности и является основанием для усиления таргетной терапии.

ANNOTATION

We have analyzed the clinical value of the alarmin S100A12 detection in patients with autoinflammatory diseases. We found that the traditional acute-phase reactants are not able to be informative in assessing activity of autoinflammation. The studying of the S100A12 serum level allows to determine the activity of the Familial Mediterranean fever and other monogenic autoinflammatory syndromes with high sensitivity and specificity and to diagnose the role of the inflammation in the pathogenesis of polygenic autoinflammatory diseases. The S100A12 level above 413 ng/ml is indicates the high activity of autoinflammation, the S100A12 level above 762 ng/ml indicates the neutrophilic type of autoinflammation. The S100A12 can be used for monitoring the effectiveness of treatment of patients with the autoinflammatory diseases. The high levels of the S100A12 indicates the lack of the treatment effectiveness and the need to correct the targeting therapy.