



Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину

Рамеев В.В.¹ • Богданова М.В.² • Козловская Л.В.¹ • Мухин Н.А.^{1,2}

Рамеев Вилен Вилевич – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹
✉ 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11/5, Российская Федерация.
Тел.: +7 (910) 493 61 38.
E-mail: vvrameev@mail.ru

Богданова Марина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины²

Козловская Лидия Владимировна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Мухин Николай Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины²

В статье на примере клинического наблюдения колхицинрезистентной периодической болезни показаны современные возможности эффективного лечения периодической болезни как аутовоспалительного заболевания. Представлен актуальный взгляд на теорию аутовоспаления, молекулярные механизмы его реализации при периодической болезни. На основе данных литературы с привлечением результатов собственных исследований рассмотрены подходы к оценке активности аутовоспаления и мониторинга эффективности лечения. Показано клиническое значение современного маркера активности нейтрофильного аутовоспаления S100A12.

Ключевые слова: аутовоспаление, интерлейкин-1, пирин, инфламмосома, периодическая болезнь, средиземноморская лихорадка, колхицин, канакинумаб, АА-амилоидоз

Для цитирования: Рамеев ВВ, Богданова МВ, Козловская ЛВ, Мухин НА. Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):605–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-605-615.

Поступила 28.06.2017;
принята к публикации 10.07.2017

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

В медицинской практике известны наблюдения периодического синдрома, проявляющегося пароксизмами лихорадки и доброкачественного перитонита, реже в сочетании с торакалгиями, кожной сыпью и артритом. Обычно приступы длятся 2–3 дня и заканчиваются полным выздоровлением, несмотря на наличие отчетливых признаков раздражения брюшины в начале приступа и оправданное

подозрение на острую хирургическую патологию живота; неосведомленные врачи иногда проводят пациентам аппендэктомии или диагностические лапаротомии. Причина доброкачественного течения перитонита – асептический характер воспаления.

На протяжении десятилетий этиология и патогенез этого периодического синдрома оставались неясными. Под названием

«доброкачественный пароксизмальный перитонит» он в 1945 г. был выделен в самостоятельную нозологическую единицу S. Siegal [1], который описал данное заболевание у 11 больных и подчеркнул его распространенность среди евреев и армян. Термин «периодическая болезнь» (ПБ) предложил Н.А. Reimann в 1948 г., объединив ряд периодически возникающих синдромов – лихорадку, перитонит, артралгию, встречающихся в основном у евреев, и отметив их стереотипный, доброкачественный характер [2].

Отдельные описания болезни были сделаны и раньше. Так, еще в 1626 г. Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, периодическими болями в животе, длящимися около 12 часов. Janeway и Mosental (1908) наблюдали «необычный пароксизмальный синдром» в виде лихорадки и абдоминальных болей у шестнадцатилетней еврейки, повторяющийся каждую пятницу. Alt и Barker (1930) описали двух братьев армян, страдающих с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, которые продолжались в течение 1–2 суток и рецидивировали каждые 3–4 дня. H. Heller (1955) назвала болезнь семейной средиземноморской лихорадкой (Familial Mediterranean Fever – FMF), показав ее преимущественное распространение среди народов Средиземноморья – армян, евреев, арабов [2]. Этноассоциированность ПБ, наличие семейных случаев дали основания считать это заболевание наследственным с аутосомно-рецессивным механизмом передачи.

Еще 20 лет назад диагноз ПБ устанавливали только по клиническим критериям, в частности, необходимым признаком рассматривали наличие приступов доброкачественного перитонита. Существенным достижением последних лет стала возможность молекулярно-генетического подтверждения диагноза в связи с обнаружением гена ПБ.

Ген *MEFV* (от англ. Mediterranean Fever – средиземноморская лихорадка, название ПБ, принятое в англоязычной литературе) был открыт в 1997 г. К развитию ПБ приводят нарушения белка пирина – продукта этого гена. Ген *MEFV* экспрессируется преимущественно в клетках фагоцитарной системы – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках. Самая частая мутация – M694V – в гомозиготном состоянии или в сочетании с другими патогенными мутациями, по нашим данным, встречается у 82% больных. По мнению многих исследователей, эта мутация сопровождается наиболее тяжелыми и частыми приступами ПБ. По-видимому, именно среди ее

носителей следует ожидать случаи резистентности к лечению колхицином.

Мутация M694V, как и большинство других патогенных мутаций пирина, находится в 10-м экзоне [3, 4], который кодирует мотив, известный как B30.2/SPRY домен, расположенный на С-конце белка пирина. На N-конце белка находится домен, называемый пирином, а также домены V-box, bZIP и суперспиральный домен. Наличие такой структуры первоначально позволило предположить, что пирин представляет собой фактор транскрипции [5]. В дальнейшем способность к связыванию с ДНК у пирина обнаружена не была. После расщепления пирина каспазой-1 происходит транслокация его N-концевого фрагмента из ядра [6], предположительно, по системе клеточного веретена, так как известно, что пирин, находясь в цитоплазме моноцитов, может связываться с тубулином и микротрубочками [7]. Вероятно, на этом этапе активность пирина может контролироваться колхицином, поскольку препарат дестабилизирует систему микротрубочек [8], этим и объясняется возможность эффективного лечения ПБ колхицином.

По наличию одноименного домена в составе пирина в настоящее время выделяют целое семейство пиринсодержащих белков, в том числе в эту группу включают криопирин (NLRP3) и NOD-2. Объединение этих белков в одно семейство по сходству структуры предполагает не только их близкие функциональные возможности, но и способность вступления в отношения конкуренции или даже антагонизма. Так, выяснение функции криопирина позволило приблизиться к пониманию биологии пирина и, следовательно, патогенеза ПБ.

Криопирин, как и пирин, экспрессируется в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов, при активации способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмосомы (от англ. inflammation – воспаление) [9]. Выделены различные варианты инфламмосом, которые именуют по основному формирующему белку – криопириновой (или NLRP3) и другие. Благодаря строго упорядоченной структуре с обилием β-складчатой конформации инфламмосомы обладают свойством двойного лучепреломления, то есть являются физиологической внутриклеточной формой амилоида. Такая структура придает инфламмосоме относительную устойчивость к ферментам, а значит, обеспечивает надежную реализацию провоспалительных функций фагоцитами. В состав криопириновой инфламмосомы



входят вспомогательный белок ASC и прокаспаза-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ) 1 и 18, которые относят к мощным провоспалительным цитокинам. Образование инфламмосомы, инициирующей воспалительный ответ, – нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации гена NLRP3 сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы, повышением экспрессии ИЛ-1 и развитием клинической картины криопиринопатий – еще одного варианта семейных периодических лихорадок.

Пирин способен ингибировать адапторный белок ASC [6]. Как уже указывалось, он является компонентом ядра инфламмосомного комплекса, его гомотипическое взаимодействие с криопирином и каспазой вызывает активацию ИЛ-1 β . Ингибция ASC пирином ведет к удалению, секвестрации компонентов инфламмосомы из зоны ее формирования, тем самым пирин выступает регулятором провоспалительной активности фагоцитов.

Единой точки зрения на механизмы действия мутантного пирина еще не сложилось. В качестве основной причины развития ПБ рассматривают непосредственное взаимодействие мутантного пирина с ASC и последующей активацией каспазы-1 [6] либо формирование пирином собственной инфламмосомы [10]. Однако изучение пирина в различных экспериментальных условиях показало, что могут быть получены данные в пользу как про-, так и противовоспалительных свойств этого белка. Первые результаты свидетельствовали о его противовоспалительной роли: у мышей с дефицитом функции гена *MEFV* концентрация цитокинов в ответ на стимуляцию липополисахаридов резко возрастала, что приводило к гибели животных [10]. Дефицит функции гена *MEFV* у мышей достигался выключением значительной части 10-го экзона, где расположено большинство мутаций, вызывающих ПБ. В то же время при нарушении взаимодействия мутантного домена V30.2 пирина с каспазой-1 продукция ИЛ-1 β у мышей оказалась резко сниженной [11, 12]. Тем не менее роль мутаций домена V30.2 в развитии ПБ еще остается спорной. Так, в работах J.W. Yu и соавт. установлено, что гиперпродукция мутантного пирина клетками 293T серии, которые экспрессируют ASC и прокаспазу-1, приводит к активации инфламмосомы, а гиперпродукция мутантной формы пирина не способствует увеличению активации каспазы-1 [10]. Такое

противоречие наиболее вероятно свидетельствует о возможности пирина проявлять свои про- или противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Активирующая роль мутантного пирина в усилении секреции ИЛ-1 β при ПБ подтверждается купированием приступов ПБ при парентеральном введении рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1, анакинры [13].

Таким образом, говоря о патогенезе ПБ, как и в случае других семейных периодических лихорадок, можно выдвинуть несколько ключевых положений. Во-первых, основным субъектом воспаления становятся клетки фагоцитарной системы – нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки; воспалительные реакции с привлечением клеток гуморального или Т-лимфоцитарного иммунитета не характерны и носят вторичный характер. Во-вторых, спонтанные воспалительные атаки, запущенные фагоцитами, как правило, генетически детерминированы и реализуются через активную устойчивую гиперпродукцию ИЛ-1 и других цитокинов или их избыточные эффекты. Базируясь на этих принципах, было предложено новое понятие аутовоспаления, которое в определенной мере противопоставлено аутоиммунным процессам. В-третьих, ключевая роль провоспалительных цитокинов в развитии семейных периодических лихорадок означает возможность эффективной борьбы с ними с помощью современных средств антицитокиновой терапии.

Значительные успехи в лечении ПБ, в том числе осложненной амилоидозом, были достигнуты благодаря исследованиям S.A. Goldfinger (1972) и H. Mamou (1976), наблюдавших положительный эффект колхицина при этом заболевании [2]. Благодаря терапии колхицином удалось изменить прогноз у многих больных, так как она позволила не только предупреждать приступы болезни, но и проводить лечение и профилактику амилоидоза [13–18].

Установлена способность колхицина влиять на функционирование внутриклеточных каркасных структур – препарат, вызывая деполаризацию микротрубочек, изменяет внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов. Он также может оказывать гипокальциемическое действие, таким образом предотвращая процессы дегрануляции нейтрофилов – главных источников пирогенов и провоспалительных факторов при ПБ, предупреждение дегрануляции тучных клеток способствует уменьшению сосудистой проницаемости и препятствует проникновению

белков (в том числе предшественников амилоида) в ткани. Под влиянием колхицина уменьшается внутриклеточный синтез предшественников амилоида и тем самым блокируется их выделение во внеклеточную среду. Нарушение сборки амилоидных фибрилл возможно вследствие подавления протеолитического расщепления SAA до AA, а также торможения синтеза амилоид-ускоряющего фактора [14, 19, 20].

Патогенетическая обоснованность терапии колхицином при ПБ получила еще одно доказательство после обнаружения дефекта Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, благодаря которому происходит избирательное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах с последующим влиянием на сократительные белки и, вероятно, на экспрессию *MEFV* [21].

Показано, что терапия колхицином в дозе 1 мг/сут позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза [18, 22, 23]. При уже развившемся амилоидозе необходим прием не менее 2 мг препарата в сутки [24]. Лечение колхицином улучшает прогноз больных амилоидозом, увеличивая среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии с 6,7 до 16 лет [14]. По данным О.М. Виноградовой и соавт. [14], колхицин вызывает уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии, при почечной недостаточности препарат неэффективен. Сомнения в его эффективности на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжелых склеротических изменениях в почках, высказываются и другими авторами [24].

Приблизительно у 15–20% больных колхицин бывает изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии. Вопросы преодоления колхицинрезистентности у больных ПБ обсудим на примере клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Мужчина 38 лет (схема анамнеза дана на рисунке), армянин по национальности. Примерно с 20 лет отмечал периодическое появление болей в животе без четкой локализации. Боли носили неинтенсивный характер, не сопровождалась симптомами раздражения брюшины, возникали 1–2 раза в год и длились около 3–4 дней, был диагностирован хронический панкреатит. Ухудшение самочувствия отметил в 2013 г., когда появились отеки голеней до колен. При лабораторном

обследовании выявлены признаки нефротического синдрома – суточная протеинурия 3,2 г, альбумин крови 30,2 г/л, общий белок 55,7 г/л, креатинин оставался в пределах нормы – 92 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПР 89 мл/мин), уровень С-реактивного белка (СРБ) был умеренно повышенным – 1,29 мг/дл. В клиническом анализе крови отмечалось некоторое повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм/ч, остальные показатели оставались в пределах нормы. Проведена биопсия почки, при морфологическом исследовании биоптата был выявлен AA-тип амилоида.

Похожее заболевание отмечалось также у старшего брата пациента, у которого диагноз ПБ был подтвержден молекулярно-генетическим методом, проводилось лечение колхицином. Однако эффект колхицина был частичным – несмотря на назначение достаточной дозы колхицина 2 мг/сут у брата сохранялись приступы перитонита и лихорадки, болезнь осложнилась вторичным AA-амилоидозом, брат умер от терминальной почечной недостаточности.

С учетом отягощенного по ПБ семейного анамнеза пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена M694V/M694V мутация гена *MEFV*. Начата терапия колхицином в дозе 1,5 мг/сут. До начала приема препарата сывороточная концентрация S100A12 составила 782,2 нг/мл. В течение 6 месяцев лечения абдоминалгии не рецидивировали, но отеки ног сохранялись. При контрольном обследовании сохранялся нефротический синдром, отмечено даже некоторое нарастание протеинурии (суточная протеинурия 6,3 г, альбумин 25,9 г/л, общий белок 46,7 г/л, креатинин 105 мкмоль/л (СКФ по СКД-ЕПР 79 мл/мин)). Уровень СРБ оставался в пределах нормы (0,72 мг/дл, норма до 0,8 мг/дл), СОЭ 15 мм/ч. Концентрация S100A12 снизилась незначительно и составляла 673,5 нг/мл, что существенно выше нормы. На основании прогрессирования амилоидной нефропатии, высокой сывороточной концентрации S100A12 был сделан вывод о сохранении у пациента субклинической активности воспаления и назначена антицитокиновая терапия (препарат канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-1), доза колхицина увеличена до 2,5 мг/сут. Через полгода лечения приступы ПБ не возникали, при контрольном обследовании выявлено снижение суточной протеинурии до 1,3 г, нормализация уровней альбумина и общего белка (41 г/л и 63 г/л соответственно), СОЭ составила 9 мм/ч, СРБ 0. Продолжено лечение канакинумабом, через год лечения протеинурия снизилась до 0,37 г/л, переносимость лечения удовлетворительная. В настоящее время период наблюдения за пациентом составил 3 года, сохраняется ремиссия нефротического синдрома, функция почек сохранена, воспалительные атаки отсутствуют.



Обсуждение

Несмотря на отсутствие типичных перитонитов в данном клиническом случае, этническая принадлежность пациента к одному из народов Закавказья и наличие заболевания в семье позволили заподозрить ПБ, была выявлена прогностически неблагоприятная мутация пирина. У брата пациента были несомненные признаки болезни, резистентной к колхицину, в то время как у обсуждаемого пациента стертость клинических проявлений ПБ создавала трудности в оценке эффективности колхицина. Неинформативным был также показатель СРБ – его концентрация была повышена незначительно в период активного течения болезни и нормализовалась после назначения колхицина, несмотря на то что амилоидная нефропатия, осложнение ПБ, продолжала прогрессировать.

В настоящее время критерии, отражающие активность аутовоспалительных заболеваний, в том числе ПБ, разработаны недостаточно. Первая попытка создания клинических критериев активности ПБ была предпринята группой

ученых из Клиники Шиба (Израиль) [25–27]. В разработанной ими шкале учитываются возраст начала заболевания, частота приступов, наличие артритов, рожеподобной эритемы и доза колхицина, необходимая для достижения ремиссии болезни. В 2005 г. ученые из этой же клиники провели дополнительное исследование, в котором показали недостаточность этой шкалы для корректной оценки активности болезни [27]. С использованием статистических методов были разработаны новые критерии тяжести ПБ (модифицированные критерии Тель Хашомер) – различные для больных, принимающих и не принимающих колхицин [27].

Экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS в 2014 г. была предпринята попытка создания единых критериев активности семейных периодических лихорадок с использованием дельфийского метода и метода номинальных групп [28, 29]. В итоге для каждого заболевания были выделены симптомы, которые, по мнению экспертов и опрошенных больных, свидетельствуют о его высокой активности. В опроснике

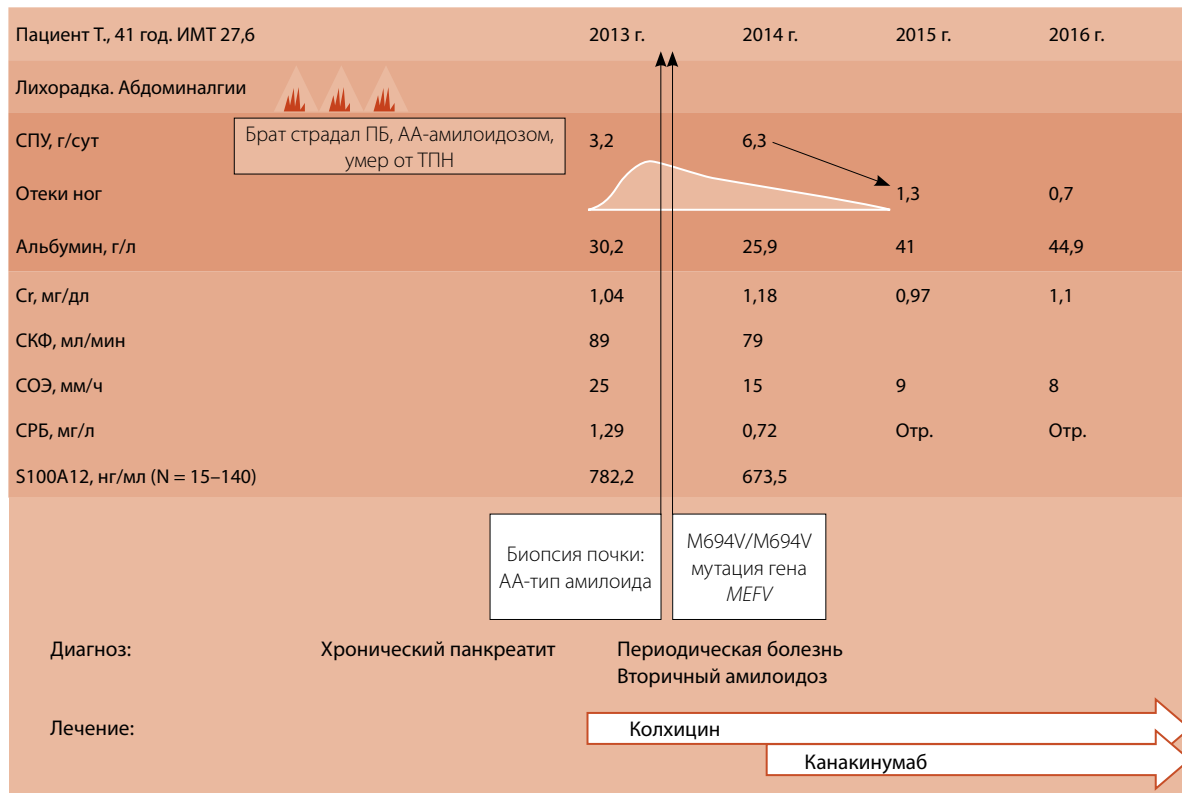


Схема анамнеза пациента с периодической болезнью (ПБ); ИМТ – индекс массы тела, СПУ – суточная протеинурия, ТПН – терминальная почечная недостаточность, Сг – креатинин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, отр. – отрицательный результат, N – референсные значения

для больных содержатся ежедневные сведения о наличии симптомов в баллах (да/нет – 0/1 балл). Оптимальный, с точки зрения авторов исследования, период ведения дневника составляет 3 месяца для ПБ и HIDS, несколько меньше для криопиринопатий и больше для TRAPS. Вне зависимости от длительности наблюдения общее число баллов делится на количество месяцев. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения, а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Традиционными методами подтверждения воспалительной природы заболевания и оценки его активности считаются подсчет лейкоцитов крови и измерение показателей острофазового воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногена. Нередко при аутовоспалительных заболеваниях развивается нормохромная нормоцитарная анемия хронического воспаления.

В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лимфоциты (в норме оно равно 0,78–3,53 с медианой 1,65 [30]). Это эффективный маркер, который может быть легко определен по результату клинического анализа крови. А. Ahsen и соавт. [31] считают, что этот показатель можно рассматривать в качестве альтернативы СРБ при диагностике активного воспаления.

Поскольку аутовоспалительные заболевания нередко осложняются развитием вторичного АА-амилоидоза, особое значение приобретает оценка другого маркера острой фазы воспаления – SAA, депозиция которого в тканях является необходимым условием АА-амилоидогенеза [32]. Снижение концентрации SAA менее 10 мг/л свидетельствует о контроле активности аутовоспалительных заболеваний (ПБ, криопиринопатии, TRAPS) и, следовательно, уменьшении риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [33, 34].

Для оценки активности ПБ у обсуждаемого пациента был использован новый показатель S100A12 (EN-RAGE; кальгранулин С), что позволило четко установить недостаточную эффективность лечения колхицином и высокий риск прогрессирования амилоидоза. Этот белок, относящийся к семейству S100 кальций-связывающих белков, может быть специфическим указанием на нейтрофильный патогенез воспаления и сопровождать период их наибольшей активации. Белок S100A12 выполняет функции аларминов [35, 36] – обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления [37, 38], инициирует

провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [39].

Нами была исследована информативность этого показателя в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы сравнили группу больных с различными аутовоспалительными заболеваниями с сопоставимой по численности группой больных аутоиммунными заболеваниями (в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами, ревматоидным артритом). Среди изученных больных выделяли подгруппы пациентов с высокой клинической активностью и ремиссией [40, 41]. Реактивность S100A12 в сыворотке больных была существенно выше, чем стандартных маркеров воспаления. У больных ПБ с активным течением средняя концентрация S100A12 была почти в 3 раза выше ($p=0,000059$), чем у пациентов в ремиссии. Концентрация этого маркера в сыворотке достоверно снижалась после достижения видимого клинического эффекта терапии колхицином. Однако даже в условиях клинической ремиссии ПБ сывороточная концентрация S100A12 превышала норму (120 нг/мл [42]) во всех наблюдениях, что свидетельствует о сохранении у этих больных остаточной активности воспаления и в отсутствие клинических проявлений. Таким образом, S100A12 имеет преимущество перед стандартными воспалительными маркерами по чувствительности к субклинической остаточной активности воспаления.

Выявление сохраняющейся субклинической активности воспаления при ПБ чрезвычайно важно, так как она становится основной причиной развития и прогрессирования вторичного АА-амилоидоза. В связи с этим по сывороточному уровню S100A12 возможно предсказать вероятность прогрессирования амилоидоза: по данным нашего исследования, у больных с прогрессирующим течением амилоидной нефропатии уровень S100A12 был значительно выше ($z=-2,07$, $p=0,039$), чем у пациентов с медленным темпом прогрессирования [40, 41].

У больных в стадию активности аутоиммунных заболеваний концентрация S100A12 также была заметно выше ($z=-6,01$; $p=0,000000019$), чем в ремиссию, но не достигала значений, характерных для аутовоспалительных заболеваний. Таким образом, S100A12 – эффективный маркер для дифференцирования аутовоспалительных и аутоиммунных механизмов воспаления, что, в частности, при выборе тактики лечения



позволяет более четко разграничивать показания к назначению стандартных иммунодепрессантов или различных классов антицитокиновых препаратов.

Современное представление о ПБ как о внешней инфламмасоматии позволило по-новому взглянуть на принципы патогенетического лечения – у пациентов, резистентных к лечению колхицином, рекомендовано назначать ингибиторы ИЛ-1.

В настоящее время в разных странах мира зарегистрированы три генно-инженерных биологических препарата, которые блокируют эффекты ИЛ-1: анакинра (Кинерет), рилонацепт (Аркалист) и канакинумаб (Иларис), в основном для лечения внутренних инфламмасоматий – криопиринопатий. Анакинра – рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческих ИЛ-1 β рецепторов, который блокирует активность цитокина путем конкурентного взаимодействия с рецепторами ИЛ-1 типа I. Эффективность анакинры в лечении различных фенотипов CAPS установлена в наблюдательных исследованиях [43–45]. В когортных исследованиях лечение анакинрой позволяло достичь полной ремиссии клинических симптомов и нормализации концентраций СРБ и SAA у 79% больных [46]. Основной недостаток препарата – необходимость в ежедневном подкожном введении.

Рилонацепт – химерный белок, содержащий внеклеточные домены ИЛ-1 рецептора I типа и адаптерного белка, которые присоединены к молекуле человеческого IgG. Препарат блокирует взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами. В Российской Федерации не зарегистрирован.

Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (от 21 до 28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель. Рекомендуемая стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 600 мг.

Эффективность и безопасность канакинумаба изучались в основном у больных криопиринопатиями. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании 35 пациентов с CAPS (синдром Макла – Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [47] лечили канакинумабом в течение 48 недель, исследование состояло из трех частей. Во время части 1 все

пациенты получали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно. Если в течение 15 дней после введения препарата наблюдался полный ответ (отсутствие активности или минимальная активность по оценке исследователя и концентрации СРБ и SAA < 10 мг/л), который сохранялся через 8 недель, то пациента включали в часть 2, во время которой до недели 24 проводили лечение канакинумабом или плацебо каждые 8 недель. Во время части 3 все пациенты получали по крайней мере две дозы канакинумаба, который вводили после завершения части 2 или в случае развития рецидива. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p < 0,001$). В конце этой части исследования медианы концентраций СРБ и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Переход с плацебо на канакинумаб во время части 3 исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) и 31 больного. Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота предполагаемых инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в двухлетнем открытом многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами CAPS [48]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые впервые начали лечение канакинумабом, тогда как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. У этих пациентов концентрации СРБ и SAA снизились в течение первых 8 недель после начала лечения и оставались нормальными до конца наблюдения. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами CAPS. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов). Увеличение дозы канакинумаба или частоты инъекций потребовалось у 24,1% больных, в основном детей и пациентов с более тяжелыми

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

фенотипами CAPS. Основными нежелательными явлениями были инфекции, чаще всего легкие или среднетяжелые.

В настоящее время канакинумаб рекомендован также для лечения больных ПБ, резистентной к колхицину. Его применение у обсуждаемого пациента позволило эффективно подавить активность ПБ и преодолеть тенденцию к прогрессированию амилоидоза.

Заключение

Представленная нами проблема ПБ видится значимой. Она демонстрирует достижения молекулярно-биологических исследований в практической медицине, показывает современные возможности диагностики и лечения на основе знаний о молекулярных механизмах заболеваний. С учетом модели аутовоспаления разрабатывается широкий круг проблем медицинской практики. К настоящему времени показано, что аутовоспалительные реакции вносят существенный

вклад в патогенез таких широко распространенных заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и другие.

Введение понятия аутовоспаления позволило не только вновь, уже с современных позиций, рассмотреть традиционную теорию врожденного иммунитета, но и определить реальное место механизмов врожденного и адаптивного (реактивного) иммунитета в общей системе защиты организма как в физиологических условиях, так и при развитии патологических процессов. Последнее особенно важно с практической точки зрения, поскольку выделение аутовоспалительных реакций с центральной ролью нейтрофила среди патофизиологических механизмов, лежащих в основе конкретного заболевания, дает возможность определить персонифицированный подход к лечению с выбором патогенетически обоснованного средства подавления его активности. ©

Литература

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1–21. doi: 10.7326/0003-4819-23-1-1
2. Виноградова ОМ. Периодическая болезнь. М.: Медицина; 1973. 200 с.
3. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot JP, Wise C, Waterham H, Pugner D, Demaille J, Sarrauste de Menthiere C. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat.* 2004;24(3): 194–8. doi: 10.1002/humu.20080.
4. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, Lesage S, Waterham H, Wise C, Sarrauste de Menthiere C, Touitou I. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803–8. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4): 797–807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5).
6. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794–803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
7. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3): 851–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.3.851>.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
9. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
10. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahim I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2):236–49. doi: 10.1038/sj.cdd.4401734.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982–7. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
12. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, Grütter C, Grütter M, Tschopp J. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1457–66. doi: 10.1038/sj.cdd.4402142.
13. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Кочубей ЛН, Чегаева ТВ. Подходы к лечению амилоидоза. *Урология и нефрология.* 1983;(6):56–63.
14. Виноградова ОМ, Кочубей ЛН, Чегаева ТВ. Современная тактика лечения амилоидоза. *Терапевтический архив.* 1990;62(2):139–45.
15. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792–4. doi: 10.7326/0003-4819-81-6-792.
16. Simsek H, Kadayifci A, Kirazli S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 1996;15(2):216–8.
17. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18):932–4. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.
18. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(3):206–14.
19. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The hypocalcemic action of colchicine. *Endocrinology.* 1972;90(6):1589–93. doi: 10.1210/endo-90-6-1589.
20. Nimoityn P, Lasker N, Soriano RZ. Detection of urinary amyloid in familial Mediterranean fever. *Br Med J.* 1976;2(6030):284.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses.* 1998;51(5):



- 377-80. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7).
22. Lagrue G, Koeger AC, Benaym JC, Sobel A. Colchicine treatment of renal amylosis in familial paroxysmal polyserositis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1981;132(7):496–500.
23. Peters RS, Lehman TJ, Schwabe AD. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J Med*. 1983;138(1):43–6.
24. Козловская ЛВ. Амилоидоз. *Терапевтический архив*. 1998;60(6):62–70.
25. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):825–6. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00023.
26. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
27. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):57–64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
28. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, Hentgen V, Neven B, Stojanovic KS, Simon A, Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Stojanov S, Duquesne A, Pillet P, Martini A, Pouchot J, Koné-Paut I; EUROFEVER and EUROTRAPS networks. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):309–14. doi: 10.1136/ard.2010.132613.
29. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203666.
30. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
31. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013;36(6):1357–62. doi: 10.1007/s10753-013-9675-2.
32. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
33. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, Pettersson T, Bybee A, McKee SA, Lachmann HJ, Karenko L, Ranki A, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Hoffman HM, Hitman GA, Woo P, McDermott MF. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun*. 2004;5(4):289–93. doi: 10.1038/sj.gene.6364070.
34. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, Benucci M, Simonini G, Di Sabatino V, Brizi MG, Galeazzi M. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):701–7. doi: 10.1177/039463201002300303.
35. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7):382–90. doi: 10.1038/ncprheum0531.
36. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4):331–42. doi: 10.1038/nri1594.
37. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, Yang Z, Cai H, Alewood P, Geczy CL. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem*. 2008;283(19):13035–43. doi: 10.1074/jbc.M710388200.
38. Yang H, Reinherz EL. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST. *J Immunol*. 2006;176(10):5898–907. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5898>.
39. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160(3):1427–35.
40. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulfraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286–95. doi: 10.1002/art.20125.
41. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D, Benseler SM. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840–9. doi: 10.1002/art.30149.
42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Hansmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler SM. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
43. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(1):8–16. doi: 10.2310/7750.2008.07050.
44. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulos-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
45. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
46. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meu-nier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
47. Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Федоров ЕС, Салугина СО. Сывороточный кальгранулин С – высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):58–64. doi: 10.17116/terarkh201688658-64.
48. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AKh. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–61. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.



References

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1–21. doi: 10.7326/0003-4819-23-1-1
2. Vinogradova OM. *Familial Mediterranean Fever.* Moscow: Meditsina; 1973. 200 p. Russian.
3. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot JP, Wise C, Waterham H, Pugner D, Demaille J, Sarrauste de Menthiera C. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat.* 2004;24(3):194–8. doi: 10.1002/humu.20080.
4. Milhabet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, Lesage S, Waterham H, Wise C, Sarrauste de Menthiera C, Touitou I. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803–8. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4):797–807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5).
6. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794–803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
7. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3):851–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.3.851>.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
9. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
10. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2):236–49. doi: 10.1038/sj.cdd.4401734.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982–7. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
12. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, Grütter C, Grütter M, Tschopp J. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1457–66. doi: 10.1038/sj.cdd.4402142.
13. Tareev EM, Vinogradova OM, Kochubey LN, Chegaeva TV. Подходы к лечению амилоидоза. *Urologiya i nefrologiya.* 1983;(6):56–63. Russian.
14. Vinogradova OM, Kochubey LN, Chegaeva TV. Current strategies in amyloidosis management. *Terapevticheskij arkhiv.* 1990;62(2):139–45. Russian.
15. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792–4. doi: 10.7326/0003-4819-81-6-792.
16. Simsek H, Kadayifci A, Kirazli S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 1996;15(2):216–8.
17. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18):932–4. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.
18. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(3):206–14.
19. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The hypocalcemic action of colchicine. *Endocrinology.* 1972;90(6):1589–93. doi: 10.1210/endo-90-6-1589.
20. Nimoityn P, Lasker N, Soriano RZ. Detection of urinary amyloid in familial Mediterranean fever. *Br Med J.* 1976;2(6030):284.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses.* 1998;51(5):377–80. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7).
22. Lagrue G, Koeger AC, Benaym JC, Sobel A. Colchicine treatment of renal amylosis in familial paroxysmal polyserositis. *Ann Med Interne (Paris).* 1981;132(7):496–500.
23. Peters RS, Lehman TJ, Schwabe AD. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J Med.* 1983;138(1):43–6.
24. Kozlovskaya LV. Amyloidosis. *Terapevticheskij arkhiv.* 1998;60(6):62–70. Russian.
25. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):825–6. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00023.
26. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
27. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57–64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
28. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, Hentgen V, Neven B, Stojanovic KS, Simon A, Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Stojanov S, Duquesne A, Pillet P, Martini A, Pouchot J, Koné-Paut I; EUROFEVER and EUROTRAPS networks. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):309–14. doi: 10.1136/ard.2010.132613.
29. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203666.
30. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latine D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
31. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan A, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36(6):1357–62. doi: 10.1007/s10753-013-9675-2.
32. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
33. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, Pettersson T, Bybee A, McKee SA, Lachmann HJ, Karenko L, Ranki A, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Hoffman HM, Hitman GA, Wooten P, McDermott MF. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun.* 2004;5(4):289–93. doi: 10.1038/sj.gene.6364070.
34. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, Benucci M, Simonini G, Di Sabatino V, Brizi MG, Galeazzi M. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associat-



- ed periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):701–7. doi: 10.1177/039463201002300303.
35. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7): 382–90. doi: 10.1038/ncprheum0531.
36. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4): 331–42. doi: 10.1038/nri1594.
37. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, Yang Z, Cai H, Alewood P, Geczy CL. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem*. 2008;283(19):13035–43. doi: 10.1074/jbc.M710388200.
38. Yang H, Reinherz EL. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST. *J Immunol*. 2006;176(10):5898–907. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5898.
39. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160(3):1427–35.
40. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulfraat N, Schmelting H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286–95. doi: 10.1002/art.20125.
41. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D, Benseler SM. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the auto-inflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840–9. doi: 10.1002/art.30149.
42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Hansmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler SM. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
43. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold auto-inflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(1):8–16. doi: 10.2310/7750.2008.07050.
44. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Toubou I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of auto-inflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
45. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23): 2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
46. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meu-nier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
47. Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV, Fedorov ES, Salugina SO. Serum calgranulin C is a highly sensitive autoinflammation activity indicator in patients with familial periodic fevers. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016;88(6):58–64. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688658-64.
48. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AKh. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–61. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.

Successful treatment of periodic disease and secondary AA amyloidosis in a colchicine-resistant patient

Rameev V.V.¹ • Bogdanova M.V.² • Kozlovskaya L.V.¹ • Mukhin N.A.^{1,2}

The paper demonstrates current opportunities of effective management of periodic disease as an auto-inflammatory disorder based on a clinical case of colchicine-resistant Mediterranean fever. We present modern approaches to the autoinflammation hypothesis and its molecular mechanisms in periodic disease. Based on literature and our own research results, we consider approaches to evaluate autoinflammation activity and to monitor treatment efficacy. Clinical value of S100A12, a novel marker of the activity of neutrophilic autoinflammation, is demonstrated.

Key words: autoinflammation, interleukin 1, pyrine, inflammasome, periodic disease, Mediterranean fever, colchicine, canakinumab, amyloidosis AA

For citation: Rameev VV, Bogdanova MV, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Successful treatment of periodic disease and secondary AA amyloidosis in a colchicine-resistant patient. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):605–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-605-615.

Received 28 June 2017; Accepted 10 July 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

Rameev Vilen V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹
✉ 11/5 Rossolimo ul., Moscow, 119435, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 493 61 38.
E-mail: vrameev@mail.ru

Bogdanova Marina V. – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Kozlovskaya Lidiya V. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Mukhin Nikolay A. – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation