

Я.Є. Бойко

Комунальний заклад
Львівської обласної ради
«Західноукраїнський
спеціалізований дитячий
медичний центр», Львів

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, MRP-8/MRP-14, кальпротектин крові, біомаркери, цитокіни, патогенез.

КАЛЬПРОТЕКТИН КРОВІ (MRP-8/MRP-14) — ЧУТЛИВИЙ БІОМАРКЕР ДІАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

Системний ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) проявляється фебрильною гарячкою, висипкою, артритом, гепатоспленомегалією та серозитами. На початку захворювання існують складнощі у встановленні діагнозу системного артриту у дітей, оскільки виникає потреба у диференціації з іншими захворюваннями із фебрильною гарячкою. Виявлення біомаркерів для діагностики системного артриту в дітей як однієї з причин гарячки неясного генезу може допомагати ранній діагностиці цього захворювання та вчасному початку лікування. Результати проведених досліджень показують, що визначення рівня MRP-8/MRP-14 у сироватці крові (кальпротектин крові) допомагає у діагностиці ювенільного системного артриту, що особливо важливо для дітей із вперше діагностованим ЮІА та для диференційної діагностики хвороб, які проявляються фебрильною гарячкою. Визначення рівня MRP-8/MRP-14 можна використовувати для моніторингу субклінічної активності системного артриту та ідентифікації хворих із потенційним ризиком розвитку загострення хвороби.

Системний перебіг ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) є полігенним автозапальним захворюванням, що проявляється артритом, піками фебрильної гарячки, еритематозною висипкою, гепатоспленомегалією та серозитами [15]. Системний варіант ЮІА відзначають серед 10–20% пацієнтів із ЮІА, а захворюваність становить близько 6,6–15 на 100 тис. дітей [8]. У дебюті хвороби зазвичай спостерігають лише фебрильну гарячку, а прояви артриту, які найважливіші для підтвердження діагнозу, часто відсутні. На початку захворювання існують складнощі у встановленні діагнозу системного артриту у дітей, оскільки виникає потреба у диференціації з іншими захворюваннями, що проявляються фебрильною гарячкою. Найчастішою причиною гарячки неясного генезу (ГНГ) є інфекційні хвороби. Серед інших причин ГНГ можуть бути онкологічні та гематоонкологічні захворювання. Зрозуміло, що виявлення біомаркерів для діагностики системного артриту в дітей як однієї з причин ГНГ може допомагати ранній діагностиці цього захворювання та вчасному початку лікування. Пошук таких біомаркерів проводиться впродовж останніх років. З огляду на те, що системний ЮІА є системною хворобою, можна думати, що існують певні молекулярні маркери, які асоціюються із цим захворюванням, його тяжкістю, активністю та зможуть визначати прогноз системного артриту у хворих. Дослідження з виявлення біомаркерів системного артриту ґрунтуються на патогенезі самого захворювання. Доведено, що основні імунологічні зміни, які відбуваються у пацієнтів із системним артритом, зумовлені дисрегуляцією вродженого імунітету, а це переважання ознак

активації фагоцитів (наприклад високі рівні у сироватці крові феритину і S100-білків); підвищення у сироватці крові хворих на системний артрит таких цитокінів, як інтерлейкін (IL)-1, -6, -18, макрофагального колонієстимулювального фактора 1 і S100-білків A8/A9 і A12; підвищена експресія генів за участю Toll-подібного рецептора (TLR) і IL-1R [1, 2, 6, 18]. Однак визначення у сироватці крові рівнів IL-1, -6, -8, -12 та фактора некрозу пухлин не дає можливості відрізнити системний ЮІА від інших запальних хвороб [4, 19]. Хоча IL-1 і відіграє ключову роль у патогенезі системного ЮІА, проте добре відомо, що у сироватці хворих на системний ЮІА не знаходять високої концентрації IL-1. Пояснення полягає у короткому періоді напіврозпаду IL-1 та низькій стабільності цього цитокіну у сироватці крові [4, 14]. У сироватці крові пацієнтів із системним ЮІА виявляють високі концентрації IL-18 [4]. У хворих на системний ЮІА часто відзначають підвищений рівень феритину, який сягає понад 1000 нг/мл (нормальний рівень — 7–140 нг/мл) [5, 20]. Однак у частини хворих рівень феритину залишається в межах норми, тому це дослідження не може служити надійним біомаркером для системного ЮІА [3, 5, 16].

Впродовж останніх років особливо увагу в діагностиці системного ЮІА почали приділяти визначенню рівнів S100A8 (псевдонім: MRP-8), S100A9 (псевдонім: MRP-14), що секретуються під час активації нейтрофілів і моноцитів та мають сукупну назву кальпротектину крові [7, 13, 17]. Кальпротектин крові (MRP-8/MRP-14) — це комплекс, який стимулює ендogenous Toll-подібний рецептор на клітинах, що призводить до продукції прозапальних цитокінів (рисунок).

На рисунку зображено визначені маркери (зелені) та маркери у стані дослідження чи доклінічного використання (червоні). Білки S100 A8/9 і A12, вивільнені фагоцитами у місці запалення, активують TLR4 на моноцитах і призводять до секреції прозапальних цитокінів, таких як IL-18 та -6. Експериментальні біомаркери білки S100 можуть бути використані для диференційної діагностики системного ЮІА і ГНГ, для виявлення субклінічного запалення і контролю відповіді на протизапальну терапію. IL-18 діє як активатор нейтрофілів, що призводить до їхньої міграції, дегрануляції та цитокін-/хемокінвивільнення; IL-18 також може допомогти розрізнити системний ЮІА, не-системний ЮІА та хворобу Кавасакі й відображає активність захворювання. SAA, продукований гепатоцитами, індукує прозапальні цитокіни і є встановленим прогностичним фактором розвитку системного амілоїдозу та ціллю ефективного протизапального лікування. CRP виділений гепатоцитами за стимуляції IL-6 є добре відомим, але неспецифічним маркером системного запалення.

Значення кальпротектину крові для діагностики системного ЮІА досліджували у багатьох роботах [9]. У дослідженні Frosch (2008) показано, що рівень кальпротектину у сироватці крові достовірно зростає у пацієнтів із активним системним ЮІА (до 14 920±4030 нг/мл) порівняно зі здоровими пацієнтами групи контролю (340±70 нг/мл). Показники MRP-8/MRP-14 у хворих на гостру лімфобластну лейкемію знаходяться у межах 650±280 нг/мл, у пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією становлять 840±940 нг/мл, а у хворих із неврологічним шкірно-артикулярним синдромом (CINCA/NOMID) — 2830±580 нг/мл, що є достовірно нижчими рівнями порівняно із хворими на системний артрит [9]. Концентрація MRP-8/MRP-14 у хворих на системний артрит була достовірно вищою порівняно із пацієнтами з інфекційними хворобами, причому незалежно від походження інфекційної патології. У той час рівень MRP-8/MRP-14 у хворих на системний ЮІА був >9200 нг/мл [9].

Оскільки рівень MRP-8/MRP-14 відображає субклінічну активність системного артриту, його визначення можна використовувати для моніторингу за ефективністю лікування, а також як маркер терапевтичної відповіді. Визначення рівня MRP-8/MRP-14 дає можливість виявляти хворих на системний артрит, які перебувають у стані неактивної хвороби та мають ризик розвитку її загострення [11].

Рівень кальпротектину крові у хворих на активний системний ЮІА суттєво відрізняється від його рівня у них у стані неактивної хвороби (12 030±3 090 та 864±86 нг/мл відповідно). Показано, що у осіб із системним ЮІА у стані клінічної ремісії хвороби, в яких показники кальпротектину >740 нг/мл, розвивається загострення хвороби [11].

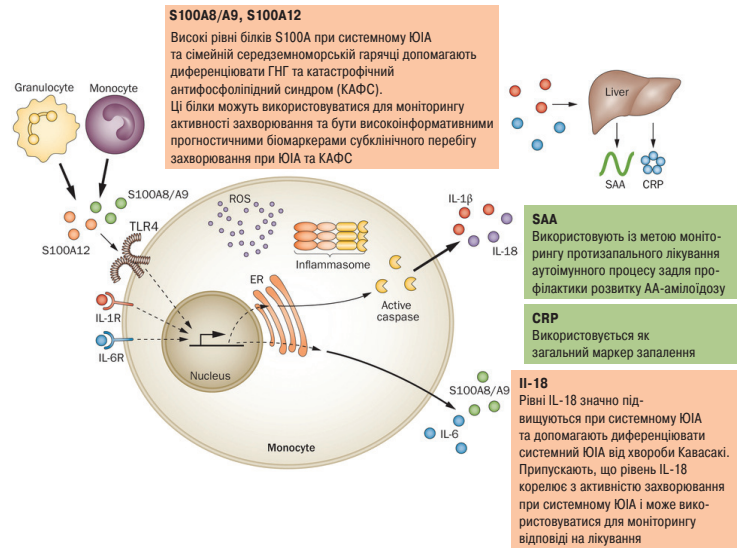


Рисунок. Біомаркери при автозапаленні (адаптовано за: Holzinger D., Kessel Ch., Omenetti A., Gattorno M. (2015) From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11: 573–585 [12]). CAPS – кріопіриносасційовані періодичні синдроми; CRP – С-реактивний білок; ER – ендоплазматичний ретикулум; FMF – сімейна середземноморська гарячка; FUO – гарячка неутягненого генезу; IL-1R – IL-1-рецептор; S100A8 – білок S100-A8; SAA – сироватковий амілоїд А; sJIA – системний ЮІА; TLR – Toll-подібний рецептор

У хворих на системний ЮІА за AID-NET (німецький реєстр пацієнтів із системним ЮІА) визначали показники MRP-8/MRP-14 у сироватці крові під час загострення хвороби та ремісії. Рівень MRP-8/MRP-14 у хворих на системний артрит у момент загострення був достовірно вищим (медіана — 9600 нг/мл: від 100 до 48 610 нг/мл) порівняно з цими пацієнтами у період ремісії хвороби (медіана — 2965: від 0 до 45 390 нг/мл) [10].

Таким чином, перші результати проведених досліджень свідчать, що визначення рівня MRP-8/MRP-14 у сироватці крові допомагає в діагностиці системного ювенільного артриту, що є особливо важливим для дітей із вперше діагностованим ЮІА та для диференційної діагностики хвороб, які проявляються фебрильною гарячкою. Визначення рівня MRP-8/MRP-14 можна використовувати для моніторингу субклінічної активності системного артриту й ідентифікації пацієнтів із потенційним ризиком розвитку загострення хвороби.

Сьогодні визначення MRP-8/MRP-14 вважають новим важливим інструментом терапевтичного менеджменту хворих на системний артрит, який допомагає у діагностиці цього варіанта ЮІА та у прийнятті рішення про відміну терапії без подальшого ризику загострення хвороби.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Allantaz F., Chaussabel D., Stichweh D. et al. (2007) Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.*, 204(9): 2131–2144.
2. Barnes M.G., Grom A.A., Thompson S.D. et al. (2009) Subtype-specific peripheral blood gene expression profiles in recent-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60(7): 2102–2112.
3. Cazzola M., Ponchio L., de Benedetti F. et al. (1996) Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin pro-

duction in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood*, 87: 4824–4830.

4. **De Jager W., Hoppenreijns E.P., Wulfraat N.M. et al.** (2007) Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 589–598.

5. **Fall N., Barnes M., Thornton S. et al.** (2007) Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum.*, 56: 3793–3804.

6. **Foell D., Wittkowski H., Hammerschmidt I. et al.** (2004) Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum.*, 50(4): 1286–1295.

7. **Foell D., Wittkowski H., Vogl T., Roth J.** (2007) S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J. Leukoc. Biol.*, 81(1): 28–37.

8. **Foell D., Wulfraat N., Wedderburn L.R.** (2010) Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*, 303(13): 1266–1273.

9. **Frosch M., Ahlmann M., Vogl T. et al.** (2009) The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 β form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60(3): 883–891.

10. **Gohar F., Husmann E., Haas P.J. et al.** (2013) PreS-FINAL-2216: biomarkers MRP8/14 and S100A12 correspond with flare and remission clinical status in sojia patients in the AID-NET register. *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 11(Suppl. 2): P206.

11. **Holzinger D., Frosch M., Kastrup A. et al.** (2012) The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 974–980.

12. **Holzinger D., Kessel Ch., Omenetti A., Gattorno M.** (2015) From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11: 573–585.

13. **Kessel C., Holzinger D., Foell D.** (2013) Phagocyte-derived S100 proteins in autoinflammation: putative role in pathogenesis and usefulness as biomarkers. *Clin. Immunol.*, 147(3): 229–241.

14. **Pascual V., Allantaz F., Arce E. et al.** (2005) Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.*, 201: 1479–1486.

15. **Ravelli A., Martini A.** (2007) Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*, 369: 767–778.

16. **Sobieska M., Fassbender K., Aeschlimann A. et al.** (1998) Still's disease in children and adults: a distinct pattern of acute-phase proteins. *Clin. Rheumatol.*, 17: 258–260.

17. **Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S. et al.** (2007) Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nature Medicine*, 13: 1042–1049.

18. **Wittkowski H., Frosch M., Wulfraat N. et al.** (2008) S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.*, 58(12): 3924–3931.

19. **Yilmaz M., Kendirli S.G., Altintas D. et al.** (2001) Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 20: 30–35.

20. **Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.** (2007) Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 6: 457–463.

КАЛЬПРОТЕКТИН КРОВИ (MRP-8/MRP-14) — ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Я.Е. Бойко

Резюме. Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) проявляется фебрильной лихорадкой, сыпью, артритом, гепатоспленомегалией и серозитами. В начале заболевания существуют трудности в диагностике системного

артрита у детей, поскольку возникает необходимость дифференциации относительно других заболеваний, сопровождающихся фебрильной лихорадкой. Определение биомаркеров для диагностики системного артрита у детей как одной из причин лихорадки неясного генеза может способствовать ранней диагностике этого заболевания и своевременному началу лечения. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что определение уровня MRP-8/MRP-14 в сыворотке крови (кальпротектин крови) помогает диагностировать ювенильный системный артрит, что особенно важно для детей, у которых впервые диагностирован ЮИА, а также для дифференциальной диагностики болезней, проявляющихся фебрильной лихорадкой. Определение уровня MRP-8/ MRP-14 можно использовать для мониторинга субклинической активности системного артрита и идентификации пациентов с потенциальным риском развития обострения болезни.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, MRP-8/MRP-14, кальпротектин крови, биомаркеры, цитокины, патогенез.

BLOOD CALPROTECTIN (MRP-8/MRP-14) AS SENSITIVE DIAGNOSTIC BIOMARKER OF SYSTEMIC-ONSET JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Ya.E. Boyko

Summary. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a polygenic auto-inflammatory disease that manifests with arthritis, febrile peaks, erythematous rash, hepatosplenomegaly and serosities. Difficulties exist in establishing diagnosis in children in the initial stages of the disease, because there is a need to differentiate it with other diseases manifesting with pyretic fever. Identification of biomarkers of systemic arthritis in children, as one of the causes of FUO (fever of unknown origin), may help in early diagnostics of this disease and timely start of treatment. The results of conducted studies show that determination of blood MRP-8/MRP-14 levels (blood calprotectin) is helpful in diagnostics of juvenile systemic arthritis, which is extremely important in children with newly diagnosed JIA, and for differential diagnostics of diseases manifesting with pyretic fever. MRP-8/MRP-14 levels determination can be used to monitor subclinical activity of systemic arthritis and to identify patients having potential risk of disease exacerbation.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, MRP-8/ MRP-14, blood calprotectin, biomarkers, cytokines, pathogenesis.

Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий
медичний центр»
E-mail: jboyko@ukr.net