

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

## РОЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КАЛЬПРОТЕКТИНУ В КРОВІ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРОБ

*У статті представлено огляд публікацій, присвячених дослідженню кальпротектину в крові, який є чутливим біомаркером системного запалення і корелює із клінічними та лабораторними показниками активності багатьох ревматичних захворювань. Дослідження щодо визначення рівня кальпротектину в крові — перспективне для прогнозування терапевтичної відповіді та ризику загострення ревматологічної хвороби.*

### Ключові слова:

ревматологічні хвороби,  
ювенільний артрит,  
біомаркери, кальпротектин  
у крові, прогноз, активність  
хвороби.

Впродовж останніх років активно впроваджуються лабораторні дослідження, які допомагають визначати активність ревматологічних хвороб, діагностувати окремі автоімунні захворювання, а також є предикторами терапевтичної відповіді та прогнозують загострення хвороби.

Для оцінки активності ревматологічних хвороб у рутинній практиці зазвичай використовують визначення рівнів швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ). Однак ці показники не відображають субклінічної активності хвороби. Тому в ревматологічній практиці почали вивчати чутливіші біомаркери, серед яких — визначення рівня кальпротектину у крові. Кальпротектин у крові є гетеродимером, який складається з двох білків: S100A8 (псевдонім — MRP8) та S100A9 (псевдонім — MRP14) та стимулює ендogenous Toll-подібний рецептор на клітинах, що призводить до продукування прозапальних цитокінів [19, 31, 36, 51, 52]. Кальпротектин у крові стабільний при різних температурних режимах, його визначення має просту методику, завдяки чому це дослідження дуже перспективне.

Виявлено, що рівень кальпротектину у крові вищий у хворих на ревматоїдний артрит (РА) порівняно із хворими на остеоартрит, спондилоартрит і системний червоний вовчак (СЧВ) [6, 11, 16]. Сучасні дослідження демонструють наявність кореляції між рівнем кальпротектину крові та активністю хвороби у хворих на РА. Доведено, що підвищення його рівня асоціюється з тяжчим перебігом захворювання [4, 8, 10–12, 15, 21, 26–29, 34, 41]. У хворих на РА із позитивним ревматоїдним фактором та позитивними антитілами до цитрулінового пептиду спостерігали вищий рівень кальпротектину у крові порівняно із хворими на серонегативний РА [10, 15, 26–29, 41, 53]. Кальпротектин у крові корелює з такими запальними параметрами, як СРБ та ШОЕ, рівнем амілоїду А у сироватці крові. Існує зворотна кореляція його рівня з рівнем тумор-некротичного фактора (ТНФ) [4, 32, 34]. Доведено позитивну кореляцію цього біомаркера з клінічними індексами активності, зокрема DAS28 та спрощеним індексом

активності РА [4, 12, 28, 32, 34, 45]. Крім цього, рівень кальпротектину у крові асоціюється зі сонографічними маркерами синовіту у хворих на РА [26, 33].

Результати досліджень рівня кальпротектину у крові хворих на анкілозивний спондиліт (АС) є неоднозначними у зв'язку з клінічною гетерогенністю цієї хвороби. Деякі автори виявляли підвищення рівня кальпротектину у крові хворих на АС, інші — такий самий рівень, як і у здорових людей [14, 35, 43, 49]. В окремих публікаціях рівень кальпротектину крові у хворих на АС був нижчим або подібним до його рівня у пацієнтів із РА [13, 38]. Результати досліджень свідчать, що вищий рівень кальпротектину виявляють у хворих на периферичну форму АС, а нормальний рівень — у пацієнтів із осовою його формою [13]. Однак інші дослідники отримали цілком протилежні результати [14]. У хворих на АС виявлено кореляцію між рівнем кальпротектину у крові та рівнями ШОЕ, СРБ, лейкоцитів, тромбоцитів [13, 14, 35, 48]. Водночас немає кореляції кальпротектину у крові з клінічними індексами активності хвороби, зокрема Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [37], Bath AS disease activity index та Bath AS functional index [13, 14, 17, 37, 48, 49], тому визначення кальпротектину у крові вважають ненадійним біомаркером для АС.

Виявлено підвищення рівня кальпротектину у крові пацієнтів із псоріатичним артритом порівняно зі здоровими особами контрольної групи, причому його рівень корелював зі ступенем пошкодження шкіри [7].

У хворих на СЧВ теж виявлено підвищення рівня кальпротектину у крові порівняно зі здоровими особами контрольної групи, його рівень корелював з активністю хвороби, зокрема SLE activity index (SLEDAI) score [25, 39, 40, 47]. У хворих на СЧВ у неактивний період виявлено підвищення рівня кальпротектину у крові, яке корелювало з American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index [50]. Ці результати стали підставою для висунення гіпотези про наявність стану субклінічної активності у пацієнтів, що спричиняло подальше прогресування уражень у хворих на СЧВ.

Ступінь підвищення рівня кальпротектину у крові пацієнтів із СЧВ корелював із клінічними проявами цього захворювання, зокрема з артритом і позитивністю за антитілами до подвійної ДНК [54].

У осіб із хворобою Шегрена [39], системним склерозом [3, 39] та з хворобою Бехчета [44] виявлено підвищення рівня кальпротектину у крові.

Яким же є нормальний рівень кальпротектину у крові? Згідно з даними багатьох досліджень цей рівень у здорових людей не перевищує 2,9 мкг/мл, а його медіана становить 1 мкг/мл, що еквівалентно 1000 нг/мл та 1000 мкг/л [1]. Оскільки РА у дорослих є найчастішим ревматологічним захворюванням, найбільший інтерес викликають дослідження рівня кальпротектину у крові у цієї категорії хворих. Вивчаючи публікації, присвячені хворим на РА в активний період, виявили, що його рівень коливається від 1,05 до 9,4 мкг/л [1]. Визначені рівні кальпротектину у крові у хворих із різними ступенями активності РА. Так, у роботі Miriam García-Arias та співавторів (2013) визначили одночасно рівень кальпротектину у крові та активність хвороби за клінічними шкалами активності: Disease Activity Score 28 (DAS28) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) у 60 пацієнтів із РА. Учасників дослідження розподілили на групи по 15 осіб. У хворих на РА у клінічній ремісії рівень кальпротектину у крові становив 2,6 мкг/мл, з низькою активністю хвороби — від 2,6 до 3,2 мкг/мл, із середньою активністю — від 3,2 до 5,1 мкг/мл та у хворих із високою активністю — >5,1 мкг/мл [21]. Тобто ступінь підвищення кальпротектину у крові пацієнтів корелював із клінічними показниками активності РА.

Дослідження з визначення рівня кальпротектину у крові хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) показали, що його рівень був підвищеним порівняно зі здоровим контролем та вищим у пацієнтів, у яких хвороба була активною порівняно із хворими у ремісії ЮІА, та становив 9600 (100–48 610) нг/мл та 2965 (0–45 390) нг/мл відповідно [23].

Найвищий рівень кальпротектину у крові виявлено у дітей та дорослих, хворих на системний артрит. На сьогодні визначення рівня кальпротектину у крові вважають верифікаційним маркером для діагностики системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА), оскільки проведення цього дослідження дозволяє проводити диференційну діагностику із багатьма захворюваннями, які супроводжуються гарячкою. Значення рівня кальпротектину у сироватці крові для діагностики сЮІА досліджували у багатьох роботах [20]. У дослідженні М. Frosch (2008) показано, що рівень кальпротектину в сироватці крові достовірно зростає у пацієнтів з активним сЮІА (до 14 920±4030 нг/мл) порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи (340±70 нг/мл). У цей час показники MRP8/MRP14 у хворих на гостру лімфобластну лейкемію перебувають у межах 650±280 нг/мл, у пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією становлять 840±940 нг/мл, а у хворих на NOMID — 2830±580 нг/мл, які є досто-

вірно нижчими порівняно із хворими на сЮІА [20]. Концентрація MRP8/MRP14 у хворих на системний артрит була достовірно вищою, ніж у осіб з інфекційними хворобами, незалежно від походження інфекційної патології. Ці дослідження демонструють, як можна транслювати отримані результати наукових досягнень для впровадження їх у практичну діяльність з метою проведення диференційної діагностики хвороб із гарячкою нез'ясованого походження. У дослідженнях, виконаних у нашій клініці, отримані результати свідчать про достовірну різницю у рівнях кальпротектину в сироватці крові пацієнтів із сЮІА не лише порівняно зі здоровими дітьми, але й несистемними варіантами ЮІА. У хворих на сЮІА медіана рівня кальпротектину становила 13 800 нг/мл, а у пацієнтів із несистемним перебігом — 2700 нг/мл [9]. Подібні результати отримані у дослідженні Susan Shenoi (2014), де медіана рівня кальпротектину у хворих на сЮІА становила 38 600 мкг/мл, а у пацієнтів із несистемним перебігом — 4700 нг/мл [46]. Нами виявлено найвищий рівень кальпротектину у дітей із вперше діагностованим сЮІА [9]. У дослідженні Dirk Holtzinger (2011) найвищі рівні кальпротектину визначали у крові пацієнтів із вперше діагностованим сЮІА, його медіана становила 24 750 нг/мл, високі рівні утримувалися у пацієнтів із активною хворобою (медіана 12 030 нг/мл), а у пацієнтів у неактивний період сЮІА відповідали показникам здорових дітей групи контролю (медіана становила 864 нг/мл). Верифікація сЮІА серед інших його варіантів є важливим фактором, особливо на початку захворювання [31].

Аналогічні результати дослідження рівня кальпротектину у крові отримано й у дорослих із хворобою Стілла. Медіана рівня кальпротектину у крові цих хворих є достовірно вищою (55,26±18,0 нг/мл) порівняно з РА (39,17±18,90 нг/мл), синдромом Шегрена (35,31±19,47 нг/мл), СЧВ (32,21±25,01 нг/мл), остеоартритом (1,24±10,67 нг/мл) та здоровим контролем (8,46±5,17 нг/мл) [24].

Надзвичайно цікавими є публікації з дослідження кальпротектину у крові для прогнозування терапевтичної відповіді. Це має важливе значення для раціонального використання «терапевтичного вікна» та, відповідно, покращення віддалених наслідків хвороби, оскільки відомо, що пацієнти, які швидше досягають ремісії, мають кращі віддалені наслідки хвороби. У роботі Halima Moncrieffe (2013) показано, що хворі на ЮІА з вихідним рівнем кальпротектину у крові >3000 нг/мл краще відповіли на лікування метотрексатом, їхня терапевтична відповідь становила ≥ACR50 [42]. Подібні результати отримано у хворих із несистемним ЮІА при лікуванні інгібіторами ТНФ. У цих пацієнтів відміна терапії у зв'язку з відсутністю терапевтичного ефекту була асоційована з низьким вихідним рівнем MRP8/MRP14 (685 проти 1235 нг/мл). Висока концентрація MRP8/MRP14 на момент початку лікування була пов'язана з досягненням стану неактивної хвороби після року лікування у когорті пацієнтів, які отримували інгібітори ТНФ [2]. Анало-

гічні результати отримані у роботі J. Anink (2015), де вищий рівень кальпротектину у крові асоційований із хорошою терапевтичною відповіддю на етанерцепт у хворих на ЮІА. Медіана кальпротектину у крові становила 1466 нг/мл у осіб з хорошою терапевтичною відповіддю та 812 нг/мл — у пацієнтів, які не відповіли на терапію [5].

У дорослих хворих на РА рівень кальпротектину у крові був чітким предиктором терапевтичної відповіді на біологічну терапію [12]. Вихідний рівень MRP8/MRP14 у хворих на РА з хорошою терапевтичною відповіддю був достовірно вищим порівняно з вихідним рівнем MRP8/MRP14 у хворих, які мали погану терапевтичну відповідь. Зокрема, у хворих на РА, які відповіли на лікування адалімумабом, медіана рівня кальпротектину у крові становила 1100 та 730 нг/мл у тих, які не відповіли на терапію адалімумабом. При лікуванні інфліксимабом у тих, хто відповів на терапію, медіана становила 2650 та 1220 нг/мл, у тих, хто не відповів, а при застосуванні ритуксимабу — 2811 та 1050 нг/мл відповідно.

На сьогодні не існує протоколів та чітких рекомендацій щодо відміни лікарських засобів у хворих на ЮІА, які досягли ремісії. Рішення щодо припинення терапії у дітей, хворих на ЮІА, базується на практичному та емпіричному досвіді практичних дитячих ревматологів. Тож чи можна передбачити перебіг хвороби після відміни терапії? Прогностичну цінність рівнів MRP8/MRP14 щодо ризику розвитку рецидиву у хворих на ЮІА, які перебували у клінічній ремісії впродовж принаймні одного року після припинення лікування метотрексатом, показано у низці робіт. Рівень MRP8/MRP14 >250 нг/мл достовірно прогнозував ризик розвитку загострення ЮІА [18]. Була висловлена гіпотеза, що три біомаркери (S100A12, MRP8/MRP14 і hsCRP) можуть бути предикторами розвитку загострення після відміни лікування у хворих на ЮІА. Це дослідження показало, що такий біомаркер, як MRP8/MRP14, може слугувати самостійним прогностичним маркером ризику розвитку загострення ЮІА після відміни лікування у хворих на ЮІА. При порівнянні пацієнтів, які перебували у стабільній ремісії, та хворих на ЮІА, в яких розвинулося загострення впродовж 6 міс після відміни лікування, медіана рівня MRP8/MRP14 становила 440 та 850 нг/мл відповідно [22].

Проведено вивчення зв'язку рівня MRP8/MRP14 із загостренням хвороби після відміни етанерцепту. Пацієнти, в яких загострення відбувалося впродовж 6 міс після відміни етанерцепту, мали вищий рівень кальпротектину у крові у період припинення лікування, ніж пацієнти, які не мали загострення, медіана рівня кальпротектину у крові у них становила 1,025 нг/мл проти 505 нг/мл відповідно [5].

У хворих на сЮІА рівень MRP8/MRP14 >740 нг/мл під час клінічної ремісії прогнозував загострення сЮІА [30].

Результати досліджень кальпротектину у крові довели, що він є чутливим біомаркером системно-

го запалення, який корелює із клінічними та лабораторними показниками активності багатьох ревматичних захворювань, та може використовуватися для моніторингу за перебігом ревматологічної хвороби. Перспективними є дослідження, що стосуються визначення рівня кальпротектину у крові для прогнозування терапевтичної відповіді та ризику загострення ревматологічної хвороби.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Abildtrup M., Kingsley G.H., Scott D.L.** (2015) Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J. Rheum.*, 42(5): 760–770.
2. **Alberdi-Saugstrup M., Nielsen S., Mathiessen P. et al.** (2017) Low pretreatment levels of myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein predict poor adherence to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 36: 67–75.
3. **Andreasson K., Scheja A., Saxne T. et al.** (2011) Faecal calprotectin: a biomarker of gastrointestinal disease in systemic sclerosis. *J. Inter. Med.*, 270: 50–57.
4. **Andrés Cerezo L., Mann H., Pecha O. et al.** (2011) Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Therapy*, 13: R122.
5. **Anink J., van Suijlekom-Smit L.W.A., Otten M.H. et al.** (2015) MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 17(1): 200.
6. **Baillet A., Trocme C., Berthier S. et al.** (2010) Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology*, 49: 671–682.
7. **Benoit S., Toksoy A., Ahlmann M. et al.** (2006) Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 155: 62–66.
8. **Berntzen H.B., Munthe E., Fagerholm M.K.** (1989) A longitudinal study of the leukocyte protein L1 as an indicator of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 16: 1416–1420.
9. **Bojko J.** (2017) Measurement of blood calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reum.*, 55(1): 10–14.
10. **Brun J.G., Haga H.J., Boe E. et al.** (1992) Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J. Rheumatol.*, 19: 859–862.
11. **Brun J.G., Jonsson R., Haga H.J.** (1994) Measurement of plasma calprotectin as an indicator of arthritis and disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J. Rheumatol.*, 21: 733–738.
12. **Choi I.Y., Gerlag D.M., Herenius M.J. et al.** (2015) MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(3): 499–505.
13. **Cypers H., Varkas G., Beeckman S. et al.** (2016) Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 75: 1357–1362.
14. **De Rycke L., Baeten D., Foell D. et al.** (2005) Differential expression and response to anti-TNF treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in auto-immune arthritis. *J. Pathol.*, 206: 17–27.
15. **de Seny D., Fillet M., Ribbens C. et al.** (2008) Monomeric calgranulins measured by SELDI-TOF mass spectrometry and calprotectin measured by ELISA as biomarkers in arthritis. *Clin. Chem.*, 54: 1066–1075.
16. **Drynda S., Ringel B., Kekow M. et al.** (2004) Proteome analysis reveals disease-associated marker proteins to differentiate RA

patients from other inflammatory joint diseases with the potential to monitor anti-TNF $\alpha$  therapy. *Pathol. Res. Pract.*, 200: 165–171.

**17. Duran A., Kobak S., Sen N. et al.** (2015) Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 16: 71–74.

**18. Foell D., Frosch M., Schulze zur Wiesch A. et al.** (2004) Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann. Rheum. Dis.*, 63(2): 206–208.

**19. 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.

**20. 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 $\beta$  form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 60(3): 883–891.

**21. García-Arias M., Pascual-Salcedo D., Ramiro S. et al.** (2013) Calprotectin in rheumatoid arthritis: association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol. Diagn. Ther.*, 17(1): 49–56.

**22. Gerss J., Roth J., Holzinger D. et al.; for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)** (2012) Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1991–1997.

**23. Gohar F., Husmann E., Haas P.J. et al.** (2013) PRoS-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(2): 206.

**24. Guo Q., Zha X., Li Ch. et al.** (2016) Serum calprotectin – a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin. Rheumatol.*, 35: 73–79.

**25. Haga H.J., Brun J.G., Berntzen H.B. et al.** (1993) Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus*, 2: 247–250.

**26. Hammer H.B., Fagerhol M.K., Wien T.N., Kvien T.K.** (2011) The soluble bio-marker calprotectin (a S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Res. Ther.*, 13: R178.

**27. Hammer H.B., Haavardsholm E.A., Kvien T.K.** (2008) Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 37: 179–182.

**28. Hammer H.B., Odegard S., Fagerhol M.K. et al.** (2007) Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1093–1097.

**29. Hammer H.B., Odegard S., Syversen S.W.** (2010) Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 150–154.

**30. Holzinger D., Frosch M., Kastrop 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(6): 974–980.

**31. 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.

**32. Inciarte-Mundo J., Hernandez M.V., Ruiz-Esquivel V. et al.** (2015) Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res.*, 7: 899–906.

**33. Inciarte-Mundo J., Ramirez J., Hernandez M.V. et al.** (2016) Calprotectin and TNF through serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res. Ther.*, 18: 160.

**34. Inciarte-Mundo J., Ruiz-Esquivel V., Hernandez M.V. et al.** (2015) Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology*, 54: 2239–2244.

**35. Kane D., Roth J., Frosch M. et al.** (2003) Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 1676–1685.

**36. 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.

**37. Klingberg E., Carlsten H., Hilme E. et al.** (2012) Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in faeces, but normal in serum. *Scand. J. Gastroenterol.*, 47: 435–444.

**38. Kruihof E., De Rycke L., Vandooen B. et al.** (2006) Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 1795–1804.

**39. Kuruto R., Nozawa R., Takeishi K. et al.** (1990) Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases. *J. Biochem.*, 108: 650–653.

**40. Lood C., Stenström M., Tydén H. et al.** (2011) Protein synthesis of the pro-inflammatory S100A8/A9 complex in plasmacytoid dendritic cells and cell surface S100A8/A9 on leukocyte subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 13: R60.

**41. Madland T.M., Hordvik M., Haga H.J. et al.** (2002) Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 31: 351–354.

**42. Moncrieffe H., Ursu S., Holzinger D. et al.** (2013) A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheum.*, 52(8): 1467–1476.

**43. Oktayoglu P., Bozkurt M., Mete N. et al.** (2014) Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J. Invest. Med.*, 62: 880–884.

**44. Oktayoglu P., Mete N., Caglayan M. et al.** (2015) Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/ MRP14) in patients with Behçet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand. J. Clin. Labor. Invest.*, 75: 106–112.

**45. Ometto F., Botsios C., Raffener B. et al.** (2010) Methods used to assess remission and low disease activity in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 9: 161–164.

**46. Shenoi S., Ou J-N., Ni Ch.** (2015) Comparison of biomarkers for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ped. Res.*, 78(5): 554–558.

**47. Soyfoo M.S., Roth J., Vogl T. et al.** (2009) Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 36: 2190–2194.

**48. Turina M.C., Sieper J., Yermenko N. et al.** (2014) Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 73: 1746–1748.

**49. Turina M.C., Yermenko N., Paramarta J.E. et al.** (2014) Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 16: 413.

**50. Tyden H., Lood C., Gullstrand B. et al.** (2013) Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 52: 2048–2055.

**51. 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.

**52. Wittkowski H., Frosch M., Wulffraat 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.

**53. Youssef P., Roth J., Frosch M. et al.** (1999) Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodi-

mer in rheumatoid arthritis synovial membrane. J. Rheumatol., 26: 2523–2528.

54. Zen M., Iaccarino L., Gatto M. et al. (2015) Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. Ann. Rheum. Dis., 74: 2117–2122.

## РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА В КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Я.Е. Бойко

**Резюме.** В статье представлен обзор публикаций, посвященных исследованию кальпротектина в крови, который является чувствительным биомаркером системного воспаления и коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности многих ревматических заболеваний. Исследования по определению уровня кальпротектина в крови являются перспективными для прогнозирования терапевтического ответа

и риска обострения ревматологической болезни.

**Ключевые слова:** ревматологические болезни, ювенильный артрит, биомаркеры, кальпротектин в крови, прогноз, активность болезни.

## ROLE OF DETERMINATION OF BLOOD CALPROTECTIN LEVEL IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Y.Y. Boyko

**Summary.** The article presents a publication review on the study of blood calprotectin, which is a sensitive biomarker in systemic inflammation and correlates with the clinical and laboratory parameters of the diseases activity in many rheumatic disorders. Studies in determining the blood calprotectin level are promising for predicting the therapeutic response and the risk of exacerbation rheumatic diseases.

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Острая боль: испытано новое средство

Подготовил А. Гузий

Болевой синдром — более распространенная проблема, чем сахарный диабет, рак и сердечно-сосудистые заболевания — отмечается в послеоперационный период, сопутствует длительно текущим заболеваниям и становится самой частой причиной утраты трудоспособности. Несмотря на наличие целого арсенала обезболивающих средств (опиоидных анальгетиков, ингибиторов циклооксигеназы-2, нестероидных противовоспалительных препаратов и в некоторой степени — трициклических антидепрессантов), лечение пациентов с хронической болью всегда было и остается проблемной областью исследований. В последнее время поиск альтернативного лечения объясняется наличием побочных неврологических, желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов, присущих в той или иной степени вышеперечисленным обезболивающим средствам.

Результаты одного из недавних исследований, опубликованные в апреле 2018 г. в журнале «Journal of Pain Research», свидетельствуют о наличии сильного неопиоидного ноцицептивного действия у одного из димеров коричной кислоты (cinnamic acid). Работа выполнена сотрудниками Университета Небраска-Керни (University of Nebraska-Kearney) и Университета Цинциннати (University of Cincinnati), США. К исследованию обезболивающих свойств этого средства ученых подтолкнуло структурное сходство с инкарвиллатеином (incarvilleine) — веществом в составе растения инкарвиллеи китайской (*Incarvillea sinensis*), традиционно применяющейся при лечении ревматизма и в целях уменьшения выраженности боли. Терапевтический эффект инкарвиллатеина обусловлен

антиноцицептивным действием на аденозиновые рецепторы.

Антиноцицептивная аденозин-опосредованная анальгезия характеризуется минимальными эффектами со стороны центральной нервной системы. Концентрация аденозина повышается в местах повреждения тканей из-за распада аденозинтрифосфата. Аденозиновые рецепторы (A1AR, A2aAR, A2bAR, A3AR) широко представлены в областях спинного и головного мозга, участвующих в формировании болевых ощущений. Из них A1AR признан лучшей молекулярной мишенью в перспективе поиска новых обезболивающих средств. Инкарвиллатеин действует прежде всего на рецепторы аденозина A1AR, A2AR, модулируя хроническую воспалительную и нейропатическую боль. Цель исследования — скрининг димеров коричной кислоты с различными структурными заменами для идентификации аналогов с наиболее антиноцицептивными свойствами и выраженным эффектом на аденозиновые рецепторы. Авторами предложен инновационный одностадийный метод синтеза димеров коричной кислоты (аналогов инкарвиллатеина) и проведен анализ их фармакологических свойств.

Исследователи сделали заявление об идентификации аналога инкарвиллатеина, обладающего выраженными антиноцицептивными свойствами (результат воздействия на аденозиновые рецепторы) при острой боли, вызванной уподобных животных формалином. Неопиоидный механизм анальгезии данного вещества — выгодная перспектива применения в качестве нового класса сильных антиноцицептивных средств, требуется проведение доклинических исследований.

Priebe A., Hunke M., Tonello R. et al. (2018) Ferulic acid dimer as a non-opioid therapeutic for acute pain. J. Pain Res., 11: 1075–1085.