

Я. Бойко<sup>1,2</sup>  
 В. Іванова<sup>3,4</sup>  
 Т. Козіна<sup>5</sup>  
 М. Вакарук<sup>6</sup>  
 Н. Шевченко<sup>7,8</sup>  
 Н. Вайзер<sup>9</sup>  
 О. Синовська<sup>10</sup>  
 О. Чубата<sup>11</sup>  
 О. Марчук<sup>12</sup>

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит, MRP8/14, кальпротектин крові, біомаркери, загострення, прогнозування

## РОЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КАЛЬПРОТЕКТИНУ КРОВІ (MRP8/14) ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ ПІСЛЯ ВІДМІНИ ЛІКУВАННЯ

У частини хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) після відміни лікування розвивається загострення хвороби. Важливо визначити такі біомаркери субклінічної активності захворювання, які допоможуть верифікувати пацієнтів із ЮІА, в яких після відміни лікування не буде розвинулося загострення хвороби. *Мета* дослідження — визначення прогностичного значення рівня кальпротектину крові (MRP8/14) у хворих на ЮІА перед повною відміною лікування для прогнозування ризику розвитку загострення захворювання. *Результати дослідження* свідчать, що через 3 міс після відміни лікування у пацієнтів із ЮІА у стані неактивної хвороби загострення розвинулося у 5 (9,3%) із 54 хворих. Медіана рівня кальпротектину перед відміною терапії становила 1700 нг/мл у хворих, у яких виникло загострення, та 1500 нг/мл — у решти. Через 6 міс загострення розвинулося додатково у 3 (6,3%) із 48 пацієнтів, які продовжували перебувати під спостереженням, а медіана рівня кальпротектину становила 1300 та 1500 нг/мл відповідно. Через 12 міс загострення додатково розвинулося ще у 13 (28,9%) із 45 пацієнтів, які продовжували перебувати під спостереженням, а медіана рівня кальпротектину становила у цих хворих перед відміною лікування 1100 та 1650 нг/мл відповідно. *Висновки.* Після відміни лікування у пацієнтів із ЮІА у стані неактивної хвороби впродовж наступного року спостереження загострення розвивалося у 38,9% хворих. *Результати дослідження* не виявили статистичної різниці у рівнях кальпротектину крові у пацієнтів із ЮІА, які перебували у стані неактивної хвороби перед повною відміною лікування, із розвитком загострення та без загострення хвороби через 3; 6 та 12 міс.

### ВСТУП

У більшості пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) при застосуванні сучасної терапії досягається стан неактивної хвороби та ремісії. Після повної відміни терапії загострення розвивається лише у частини пацієнтів. Тому логічним є запитання: «Кому із хворих на ЮІА можна відмінити терапію без подальшого розвитку загострення?».

Важливо верифікувати тих хворих на ЮІА у ремісії, в яких після відміни лікування не розвивається загострення хвороби. Досі не існує протоколів і чітких рекомендацій щодо відміни лікарських засобів у пацієнтів із ЮІА, які досягли стану неактивної хвороби чи ремісії. На сьогодні рішення щодо повного припинення терапії у дітей, хворих на ЮІА, базується на практичному та емпіричному

<sup>1</sup>КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Львів.

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.

<sup>3</sup>КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської обласної ради», Кропивницький.

<sup>4</sup>Донецький національний медичний університет, Кропивницький.

<sup>5</sup>ТОВ «Медикгруп», Херсон.

<sup>6</sup>КУ «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня».

<sup>7</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна.

<sup>8</sup>ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків.

<sup>9</sup>КЗ «Маріупольське територіальне медичне об'єднання здоров'я дитини та жінки».

<sup>10</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

<sup>11</sup>КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня».

<sup>12</sup>Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня.

ному досвіді дитячих ревматологів. Тож чи можна прогнозувати перебіг хвороби після відміни терапії? Чи існують біомаркери, які б прогнозували можливе загострення хвороби? Низка сучасних лабораторних маркерів дає можливість відображати субклінічну активність хвороби. До таких належить MRP8/14, так званий кальпротектин крові. Оскільки рівень MRP8/14 відображає субклінічну активність ЮІА, цей показник можна використовувати для моніторингу за ефективністю лікування, а також для прогнозування загострення хвороби після відміни лікування. Результати ряду досліджень свідчать, що MRP8/14 може слугувати самостійним прогностичним маркером ризику розвитку загострення ЮІА після відміни лікування.

Мета виконаного дослідження — визначення прогностичного значення рівня кальпротектину крові (MRP8/14) у пацієнтів із ЮІА перед повною відміною лікування для прогнозування ризику розвитку загострення захворювання.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено дослідження рівня кальпротектину у сироватці крові 54 пацієнтів із ЮІА, які перебували у стані неактивної хвороби, з різних регіонів України (Львів, Кропивницький, Івано-Франківськ, Одеса, Херсон, Харків, Вінниця, Маріуполь, Тернопіль). Діагноз ЮІА встановлювали за класифікаційними критеріями ILAR, Durban, 1997, Edmonton, 2001. Стан неактивної хвороби визначали згідно з критеріями Wallace, 2011 [13]. Критерієм включення у дослідження була наявність у дітей з ЮІА стану неактивної хвороби тривалістю щонайменше 6 міс. Пацієнтам була проведена планова відміна всієї терапії впродовж 1 тиж після забору крові для визначення рівня кальпротектину крові (MRP8/14). Зразки сироватки крові до часу дослідження заморожували при температурі мінус 20 °С. Транспортування зразків крові проводилося у замороженому стані. Подальше спостереження хворих, охоплених цим дослідженням, тривало впродовж наступних 12 міс та включало візити до лікаря кожних 3 міс із проведенням клінічних та лабораторних обстежень. Дослідження рівня кальпротектину проводилося при першому огляді (В0) та через 3 міс після відміни лікування (В1).

Визначення рівня кальпротектину у сироватці крові проведено за допомогою реагентів ЕК-MRP8/14 Buhlmann (MRP8/14 (S100A8/9)), Швейцарія, методом ELISA. Дослідження виконано в лабораторії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Статистичну обробку даних виконано за допомогою пакета програм «STATISTIC 8.0». Розподіл кількісних показників у групі представлений як медіана (мінімум–максимум) [нижній–верхній квартилі], оскільки розподіл параметричних показників у вибірках не був гаусівським (перевірка за критеріями Шапіро — Уїлка). Порівняння рангових і параметричних показників виконано за критеріями Манна — Уїтні ( $p$ ), які не потребують перевірки

на нормальність розподілу і придатні для порівняння невеликих вибірок.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 54 хворих на ЮІА із 9 українських центрів дитячої ревматології. Медіана віку цих пацієнтів становила 8,6 року з медіаною тривалості хвороби 36,0 міс. Серед пацієнтів переважали діти жіночої статі (68,5%). Усі учасники дослідження перебували у стані неактивної хвороби, медіана якої становила 11 міс, мінімальна тривалість стану неактивної хвороби — 6 міс. У дослідження були включені пацієнти з усіма варіантами перебігу захворювання, серед яких переважали (59,3%) хворі на олігоартрит, у 22,2% пацієнтів був поліартрикулярний ЮІА, по 9,3% — припадало на пацієнтів із системним ЮІА (сЮІА) та ентезит-артритом. Більшість (88,9%) пацієнтів отримували базову монотерапію метотрексатом, трьом хворим призначали метотрексат з біологічними препаратами (одному — з тоцилізумабом, другому — з адалімумабом, третьому — з етанерцептом), один хворий отримував етанерцепт, інший — сульфасалазин. Медіана рівня кальпротектину крові у всіх пацієнтів із ЮІА, які перебували у стані неактивної хвороби, перед повною відміною лікування становила 1550 (200–30 000) нг/мл, а за умови попередньої терапії лише метотрексатом — 1450 (200 — 30 000) нг/мл (табл. 1). У проведеному нами дослідженні оцінено можливу залежність рівня кальпротектину у пацієнтів із ЮІА у стані неактивної хвороби від варіанта перебігу (табл. 2), тривалості неактивної хвороби до моменту відміни лікування (табл. 3), від віку дитини (до та після 5 років) (табл. 4), тривалості хвороби до моменту відміни лікування (табл. 5). Результати досліджень свідчать, що у пацієнтів із ЮІА, які мають клінічні ознаки стану неактивної хвороби, медіани рівня кальпротектину визначаються на рівні від 600 нг/мл (ентезит-артрит), 1400 нг/мл (олігоартрит), 1800 нг/мл (поліартрит), до 3200 нг/мл (системний артрит), однак статистично достовірної різниці у рівнях кальпротектину крові між хворими з різними варіантами ЮІА не виявлено (див. табл. 2). Зокрема, не виявлено статистично достовірної різниці рівня кальпротектину крові від тривалості стану неактивної хвороби: 6; 6–12;  $\geq 12$  міс. Показник медіани рівня кальпротектину крові у пацієнтів із ЮІА зі станом неактивної хвороби тривалістю 6 міс становив 1900 нг/мл, тривалістю 6–12 міс — 1150 нг/мл та  $> 12$  міс — 1550 нг/мл (див. табл. 3). Медіана рівня кальпротектину крові у пацієнтів із ЮІА у стані неактивної хвороби віком до 5 років становила 1650 нг/мл та у старших 5 років — 1450 нг/мл (див. табл. 4). Медіана рівня кальпротектину крові у пацієнтів із ЮІА у стані неактивної хвороби, в яких хвороба тривала до 24 міс, була 1200 нг/мл, а  $\geq 24$  міс — 1600 нг/мл, що теж не мало статистично значущої різниці (див. табл. 5).

Через 3 міс було отримано дані 54 пацієнтів та виявлено, що у 5 (9,3%) з них розвинулося загострення ЮІА (табл. 6). Медіана рівня кальпро-

Таблиця 1

Характеристика хворих на ЮІА, включених у дослідження	
Загальна кількість осіб	54
Вік на момент дослідження, років, медіана (min–max)	8,6 (1,8–18,6)
Вік дебюту ЮІА, років, медіана (min–max)	3,7 (1,1–17,0)
Стать, кількість осіб (%):	
жіноча	37 (68,5)
чоловіча	17 (31,5)
Тривалість хвороби, міс, медіана (min–max)	36,0 (10,0–180,0)
Тривалість стану неактивної хвороби, міс, медіана (min–max)	11,0 (6,0–36,0)
Варіант перебігу ЮІА, кількість осіб:	
системний	5
поліартрит	12
олігоартрит	32
ентезит-артрит	5
Критерії неактивної хвороби:	
системні прояви, немає/наявні	54/0
артрит, немає/наявний	54/0
ШОЕ, мм/год, медіана (min–max)	5 (2–20)
увеїт, немає/наявний	54/0
ВАШ, балів, медіана (min–max)	0 (0–1)
JADAS27, балів, медіана (min–max)	0 (0–1)
CHAQ, медіана (min–max)	0 (0–0)
Терапія, на якій досягнуто стану неактивної хвороби:	
метотрексат	48
метотрексат, етанерцепт	1
метотрексат, адалімумаб	1
метотрексат, тоцилізумаб	1
метотрексат, делягіл	1
сульфасалазин	1
етанерцепт	1
Кальпротектин крові, нг/мл, медіана (min–max)	1550 (200–30 000)
*Кальпротектин крові, нг/мл, медіана (min–max)	1450 (200–30 000)

\*Терапія лише метотрексатом. Тут і далі: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 2

Рівень кальпротектину крові у хворих із різними варіантами перебігу ЮІА перед відміною терапії			
Варіант перебігу	Кількість хворих	Рівень кальпротектину, нг/мл, медіана (min–max)	p
Олігоартрит	32	1400 (200–30 000)	p <sup>1</sup> =0,54
Поліартрит	12	1800 (200–11 200)	p <sup>2</sup> =0,09
Системний артрит	5	3200 (500–22 600)	p <sup>3</sup> =0,67
Ентезит-артрит	5	600 (400–24 000)	p <sup>4</sup> =0,21 p <sup>5</sup> =0,92 p <sup>6</sup> =0,40

При порівнянні хворих на: p<sup>1</sup> – олігоартрит та поліартрит; p<sup>2</sup> – олігоартрит та системний артрит; p<sup>3</sup> – олігоартрит та ентезит-артрит; p<sup>4</sup> – поліартрит та системний артрит; p<sup>5</sup> – поліартрит та ентезит-артрит; p<sup>6</sup> – системний артрит та ентезит-артрит.

тектину у хворих на ЮІА через 3 міс після відміни лікування становила 800 нг/мл. Проведено порівняння рівня кальпротектину крові перед відміною лікування у хворих на ЮІА, у яких через 3 міс після відміни терапії розвинулося загострення (5 пацієнтів) та в яких не розвинулося загострення (49 пацієнтів). Статистично достовірної різниці у цих показниках не виявлено, медіани рівня

Таблиця 3

Рівень кальпротектину крові у хворих на ЮІА з тривалістю неактивної хвороби ≤6; 6–12 та ≥12 міс			
Тривалість неактивної хвороби, міс	Кількість хворих	Рівень кальпротектину, нг/мл, медіана (min–max)	p
≤6	10	1900 (500–22 600)	p <sup>*</sup> =0,16 p <sup>**</sup> =0,36 p <sup>***</sup> =0,56
6–12	18	1150 (200–30 000)	
≥12	26	1550 (200–24 000)	

При порівнянні пацієнтів із тривалістю хвороби: p<sup>\*</sup> – ≤6 та 6–12 міс; p<sup>\*\*</sup> – ≤6 та ≥12 міс; p<sup>\*\*\*</sup> – 6–12 та ≥12 міс.

Таблиця 4

Рівень кальпротектину крові у хворих на ЮІА у стані неактивної хвороби віком ≤5 років та старше 5 років			
Вік хворого, років	Кількість хворих	Рівень кальпротектину, нг/мл, медіана (min–max)	p
≤5	8	1650 (400–22 600)	0,91
>5	46	1450 (200–30 000)	

Таблиця 5

Рівень кальпротектину крові у хворих на ЮІА з тривалістю хвороби до відміни медикаментів до ≤24 та >24 міс			
Тривалість хвороби, міс	Кількість хворих	Рівень кальпротектину, нг/мл, медіана (min–max)	p
≤24	17	1200 (200–24 000)	0,38
>24	37	1600 (200–30 000)	

Таблиця 6

Всеукраїнське дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові у хворих на ЮІА перед відміною лікування та ризиком загострення (через 3 міс)	
Усього, кількість осіб	54
Стать, чол./жін., кількість	17/37
Системні прояви, кількість	0
Артрити, кількість	9
Увеїт, кількість осіб	0
ШОЕ, мм/год, медіана (min–max)	6 (1–65)
Кальпротектин*, нг/мл, медіана (min–max)	800 (400–26 400)
Розвиток загострення через 3 міс, кількість: абс. (%)	5 (9,3)
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких розвинулося загострення через 3 міс, нг/мл, медіана (min–max)	1700 (920–24 000)
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких не розвинулося загострення через 3 міс, нг/мл, медіана (min–max)	1500 (200–30 000)
	p=0,35

\*Визначено у 33 хворих.

кальпротектину у них становили 1500 і 1700 нг/мл відповідно.

Через 6 міс загострення спостерігали вже у 8 (14,8%) хворих. Подібно до попередніх результатів, статистично достовірної різниці у показниках рівня кальпротектину у хворих на ЮІА перед відміною лікування, у яких розвинулося і не розвинулося загострення, не виявлено, медіана рівня

Таблиця 7

**Всеукраїнське дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові у хворих на ЮІА перед відміною лікування та ризиком загострення (через 6 міс)**

Усього, кількість осіб	53*	
Стать, чол./жін., кількість осіб	17/36	
Системні прояви, кількість осіб	0	
Артрити, кількість осіб	6	
Увеїт, кількість осіб	0	
ШОЕ, мм/год, медіана (мін–макс)	5 (2–25)	
Розвиток загострення <b>через 6 міс</b> , кількість: абс. (%)	8 (15,1)	
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких розвинулося загострення через 6 міс, нг/мл, медіана (мін–макс)	1500 (600–24 000)	p=0,619
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких не розвинулося загострення через 6 міс, нг/мл, медіана (мін–макс)	1500 (200–30 000)	

У табл. 7–9: \*одна пацієнтка вибула з дослідження через 3 міс.

Таблиця 8

**Всеукраїнське дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові у хворих на ЮІА перед відміною лікування та ризиком загострення (через 12 міс)**

Усього, кількість осіб	53*	
Стать, чол./жін., кількість осіб	17/36	
Розвиток загострення <b>через 12 міс</b> , кількість осіб: абс. (%)	21 (39,6)	
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких розвинулося загострення через 12 міс, нг/мл, медіана (мін–макс)	1300 (200–30 000)	p=0,34
Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, у яких не розвинулося загострення через 12 міс, нг/мл, медіана (мін–макс)	1650 (200–11 200)	

Таблиця 9

**Всеукраїнське дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові у хворих на ЮІА перед відміною лікування та ризиком загострення**

Спостереження, загострення/всього (% загострення)	Кальпротектин у хворих на ЮІА на Візиті 0, нг/мл, медіана (мін–макс)		p
	загострення	без загострення	
Через 3 міс N=5/54 (9,3%)	1700 (920–24 000)	1500 (200–30 000)	0,35
Через 6 міс N=3/48* (6,3%)	1300 (600–1900)	1500 (200–30 000)	0,70
Через 12 міс N=13/45 (28,9%)	1100 (200–30 000)	1650 (200–11 200)	0,16

ня кальпротектину становила по 1500 нг/мл відповідно (табл. 7).

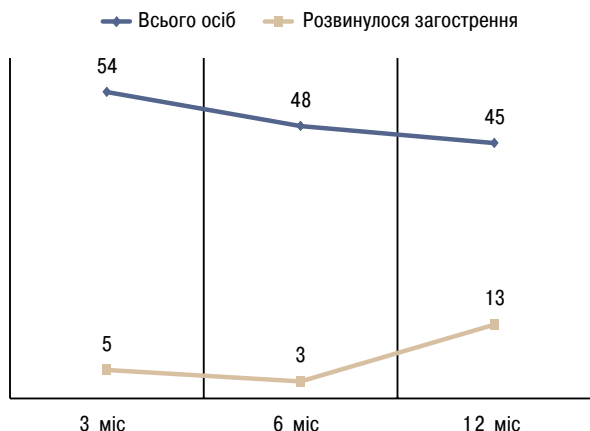
Через 12 міс загострення вже розвинулося у 21 (39,6%) особи. Рівень кальпротектину перед відміною лікування у пацієнтів із ЮІА із загостренням становив 1300 нг/мл, а без загострення — 1650 нг/мл (табл. 8).

Таким чином, встановлено, що через 3 міс загострення розвинулося у 5 (9,3%) із 54 хворих

(табл. 9). Медіана рівня кальпротектину перед відміною лікування у них становила 1700 нг/мл, а у пацієнтів, у яких не розвинулося загострення — 1500 нг/мл. Одна дівчинка через 3 міс вибула з дослідження. Через 6 міс загострення розвинулося додатково у 3 (6,3%) із 48 пацієнтів, які продовжували участь у дослідженні, а медіана рівня кальпротектину становила 1300 та 1500 нг/мл відповідно. Через 12 міс загострення додатково розвинулося у ще 13 (28,9%) із 45 пацієнтів, які продовжували перебувати під моніторингом у дитячих ревматологів, а медіана рівня кальпротектину перед відміною лікування у цих хворих становила 1100 та 1650 нг/мл відповідно (рисунок).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Упродовж останніх років кальпротектин крові (MRP8/14) широко вивчається як потенційний біомаркер активності хвороби та відповіді на лікування при ревматичних та інших запальних захворюваннях. Встановлена пряма кореляція кальпротектину крові у хворих на ЮІА з показником активності JADAS 27, ШОЕ та СРБ [1]. У пацієнтів із ентезит-асоційованим артритом виявлено зв'язок між рівнями MRP8/14 і активністю захворювання [12]. На сьогодні визначення рівня кальпротектину крові вважають верифікаційним маркером для діагностики сЮІА, оскільки це дозволяє проводити диференційну діагностику із багатьма захворюваннями, які супроводжуються гарячкою. Вперше у дослідженні M. Frosch (2008) було показано, що рівень кальпротектину в сироватці крові достовірно зростає у пацієнтів з активним сЮІА (до  $14\,920 \pm 4030$  нг/мл) порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи, пацієнтами з онкологічними та інфекційними хворобами [8]. Результати раніше проведеного нами дослідження показали, що рівень кальпротектину крові був вищим у хворих із системним перебігом хвороби (медіана 13 800 нг/мл) і достовірно відрізнявся від показників у здорових дітей (медіана 1800 нг/мл), показників пацієнтів зі суглобовими формами ЮІА (медіана 2700 нг/мл) хворих на поліартрит із від'ємним ревматоїдним факто-



**Рисунок.** Частота розвитку загострення ЮІА після повної відміни лікування

\*Одна пацієнтка вибула з дослідження через 3 міс.

ром (медіана 3800 нг/мл) та олігоартрит (медіана 2500 нг/мл). Найвищі показники кальпротектину крові виявлено у хворих із вперше діагностованим сЮІА: медіана становила 32 500 нг/мл (від 13 800 до 177 000 нг/мл) [1]. Значення рівня кальпротектину у крові (MRP8/14) для діагностики сЮІА підтвержене у багатьох роботах, тому сьогодні визначення рівня кальпротектину крові (MRP8/14) є загально визнаним біомаркером для підтвердження діагнозу сЮІА [3, 6].

Показано, що у хворих на ревматоїдний артрит MRP8/14 є предиктором ефективною відповіді на біологічне лікування [4]. Серед гетерогенної групи пацієнтів з ЮІА дослідження MRP8/14 встановили, що цей показник допомагає спрогнозувати терапевтичну відповідь на лікування метотрексатом [11]. Результати цього дослідження дають можливість використання інформації про рівні MRP8/14 для вирішення питання про те, який пацієнт буде відповідати на терапію метотрексатом, а якому пацієнту краще швидше призначити біологічне лікування.

Дослідження з визначення рівня кальпротектину крові у хворих на ЮІА показали, що його рівень був підвищеним порівняно зі здоровим контролем та вищим у пацієнтів, у яких хвороба була активною порівняно із хворими у стані ремісії ЮІА та становила 9600 (100–48 610) нг/мл та 2965 (0–45,390) нг/мл відповідно [8].

Оскільки є доведеною роль кальпротектину крові (MRP8/14) як чутливого маркера субклінічної активності у хворих на ЮІА, а його рівень достовірно різниться у пацієнтів із ЮІА в активній фазі та ремісії хвороби, цю інформацію про результати його визначення почали використовувати з метою прогнозування рецидиву хвороби після припинення лікування як інструмент визначення перебігу ЮІА.

Прогностичну цінність рівнів MRP8/14 щодо ризику розвитку рецидиву у хворих на ЮІА, які перебували у клінічній ремісії впродовж принаймні одного року після припинення лікування метотрексатом, відображено у низці робіт. Вперше про прогностичне значення кальпротектину крові було заявлено у роботі D. Foell та співавторів [5]. Отримані ним результати показали, що рівень MRP8/14 >250 нг/мл достовірно прогнозує ризик розвитку загострення ЮІА [5]. Цими ж авторами була висловлена гіпотеза, що три біомаркери (S100A12, MRP8/14 та hsCRP) можуть бути предикторами розвитку загострення після відміни лікування у хворих на ЮІА. Це дослідження показало, що такий біомаркер, як MRP8/14, може слугувати самостійним прогностичним маркером ризику розвитку загострення ЮІА після відміни лікування. При порівнянні пацієнтів, які перебували у стані стабільної ремісії, та хворих на ЮІА, у яких розвинулося загострення впродовж 6 міс після відміни лікування, медіана рівня MRP8/14 становила 440 та 850 нг/мл відповідно [7]. Проведено вивчення зв'язку рівня MRP8/14 із загостренням хвороби після відміни етанерцепту. Пацієнти, в яких загострення відбувалося впродовж 6 міс після відміни етанерцепту, мали вищий рівень кальпротектину крові у період припинення лікування,

ніж пацієнти, які не мали загострення, медіана рівня кальпротектину крові у них становила 1025 проти 505 нг/мл відповідно [2]. Аналогічні результати отримано щодо прогнозування загострення сЮІА у роботі D. Holzinger та співавторів, які довели, що високі рівні MRP8/14 прогнозують загострення у хворих на сЮІА [10]. У хворих на сЮІА рівень MRP8/14 >740 нг/мл під час клінічної ремісії прогнозував загострення сЮІА [10].

Отримані нами результати відрізняються від даних, отриманих колегами. Нами не виявлено статистичної різниці рівнів кальпротектину крові у пацієнтів із ЮІА перед повною відміною лікування із розвитком загострення та без загострення через 3; 6 та 12 міс. Медіани рівнів кальпротектину крові у хворих на ЮІА перед відміною терапії, у яких розвинулося загострення хвороби через 3; 6 і 12 міс, становили 1700; 1500 та 1300 нг/мл відповідно. Водночас у хворих на ЮІА, в яких не розвинулося загострення, рівень кальпротектину крові через 3; 6 і 12 міс становив 1500; 1500 та 1650 нг/мл відповідно. То чому ж отримані нами результати кардинально відрізняються від опублікованих даних? Наші результати показали суттєво нижчі показники кальпротектину крові у наших пацієнтів із ЮІА, які перебувають у стані неактивної хвороби, порівняно з отриманими нами раніше даними про його рівень у періоді активності хвороби. Однак, незважаючи на цю різницю, виявилось, що його низький рівень не може спрогнозувати наступне загострення хвороби. Можливо, рівень кальпротектину міг би прогнозувати наступне загострення лише у хворих на сЮІА. Ці міркування базуються на зіставленні патогенезу сЮІА (автозапальний) та походженні кальпротектину (MRP8/14), який продукується моноцитами та відображає активацію механізмів вродженого імунітету, що є основою патогенезу сЮІА. На нашу думку, слід провести подальші дослідження щодо прогнозування ризику загострення, які стосуватимуться виключно пацієнтів із системним артритом.

Однак наші результати зіставні з даними дослідження, яке вивчало прогностичне значення кальпротектину крові перед відміною інгібіторів фактора некрозу пухлини у 137 хворих на поліартикулярний ЮІА, опублікованими у 2018 р. Не виявлено кореляції між часом до рецидиву захворювання і рівнем кальпротектину крові (MRP8/14) перед відміною інгібітора фактора некрозу пухлини [9]. Автори цього дослідження намагалися знайти відповідь на запитання, чому в їхньому дослідженні роль кальпротектину крові мала обмежене значення для прогнозування загострення. Розглядалося питання наявності в обстежуваних пацієнтів із ЮІА інфекційного захворювання, яке могло би впливати на вихідний рівень кальпротектину крові (MRP8/14). Однак основне пояснення, на думку авторів, полягало у кліренсі біологічного препарату, який отримували ці пацієнти, що мало вплив на досліджуваній біомаркер. Це дослідження стосувалося пацієнтів, які отримували біологічну терапію інгібіторами фактора некрозу пухлини, що відрізняло хворих, включених у наше дослідження.

Для нас важливими є подальші дослідження біомаркерів, які б могли прогнозувати загострення у хворих на ЮІА. Це можуть бути дослідження кальпротектину крові у гомогенних групах пацієнтів, зокрема із сЮІА. Ймовірно, аналіз комбінованих біомаркерів (клінічних, лабораторних, інструментальних) виявиться більш перспективним у плані розробки біомаркерів, які зможуть спрогнозувати загострення ЮІА у дітей після повної відміни лікування.

## ВИСНОВКИ

Після відміни лікування у пацієнтів з ЮІА у стані неактивної хвороби загострення розвивається у 38,9% хворих впродовж наступного року спостереження. Результати дослідження не виявили статистичної різниці у рівнях кальпротектину крові у пацієнтів з ЮІА, які перебували у стані неактивної хвороби перед повною відміною лікування, із розвитком загострення та без загострення хвороби через 3; 6 та 12 міс.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Бойко Я.Є.** (2016) Діагностичне та прогностичне значення кальпротектину (MRP8/MRP14) у крові хворих на різні варіанти ювенільного ідіопатичного артриту. *Здоров'я ребенка*, 7(75): 18–24.
2. **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.
3. **Bojko Ya.** (2017) Measurement of blood calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia*, 55(1): 10–14.
4. **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: 499–505.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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(2): 206.
9. **Hinze C.H., Foell D., Johnson A.L. et al.** (2019) Serum S100A8/A9 and S100A12 Levels in Children with Polyarticular Forms of Juvenile Idiopathic Arthritis: Relationship to Maintenance of Clinical Inactive Disease During and Flare after Discontinuation of Anti-TNF Therapy. *Arth. Rheum.*, 71(3): 451–459.
10. **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.
11. **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. *Rheumatology (Oxford)*, 52: 1467–1476.

12. **Rahman M.T., Myles A., Gaur P. et al.** (2014) TLR4 endogenous ligand MRP8/14 level in enthesitis-related arthritis and its association with disease activity and TLR4 expression. *Rheumatology (Oxford)*, 53: 270–274.

13. **Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B. et al. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation** (2011) American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 63: 929–936.

## РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ КАЛЬПРОТЕКТИНА КРОВИ (MRP8/14) ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ЛЕЧЕНИЯ

**Я. Бойко, В. Иванова, Т. Козина, М. Вакарук, Н. Шевченко, Н. Вайзер, О. Синовверская, О. Чубата, О. Марчук**

**Резюме.** У части больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) после отмены лечения ЮИА развивается обострение болезни. Важно определить такие биомаркеры субклинической активности заболевания, которые помогут верифицировать больных ЮИА, у которых после отмены лечения не будет развиваться обострение болезни. Целью исследования является определение прогностического значения уровня кальпротектина крови (MRP8/14) у больных ювенильным идиопатическим артритом перед полной отменой лечения для прогнозирования риска развития обострения заболевания. Результаты исследования свидетельствуют о том, что через 3 мес после отмены лечения у пациентов с ЮИА в состоянии неактивной болезни возникло обострение у 5 (9,3%) из 54 больных. Медиана уровня кальпротектина перед отменой терапии составила 1700 нг/мл у больных, у которых возникло обострение, и 1500 нг/мл — у остальных. Через 6 мес обострение возникло дополнительно у 3 (6,3%) из 48 пациентов, продолжавших находиться под наблюдением, а медиана уровня кальпротектина составила 1300 и 1500 нг/мл соответственно. Через 12 мес обострение дополнительно возникло еще у 13 (28,9%) из 45 пациентов, продолжавших находиться под мониторингом, а медиана уровня кальпротектина перед отменой лечения составляла у этих больных 1100 и 1650 нг/мл соответственно. Выводы. После отмены лечения у пациентов с ЮИА в состоянии неактивной болезни в течение следующего года наблюдения обострение развивалось у 38,9% больных. Результаты исследования не показали статистической разницы в уровнях кальпротектина крови у пациентов с ЮИА, находящихся в состоянии неактивной болезни перед полной отменой лечения, с развитием обострения и без обострения болезни через 3; 6 и 12 мес.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, MRP8/14, кальпротектин крови, биомаркеры, обострение, прогнозирование.

## ROLE OF BLOOD CALPROTECTIN LEVEL (MRP8/14) DETERMINATION FOR PREDICTION OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS FLARES AFTER DISCONTINUATION OF TREATMENT

Ya. Boyko, V. Ivanova, T. Kozina, M. Vakaruk, N. Shevchenko, N. Vaizer, O. Synoverska, O. Chybata, O. Marchuk

**Summary.** After discontinuation of treatment some of the patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) develop flare of the disease. It is important to define appropriate biomarkers of subclinical activity of the disease that would help to identify patients with JIA who will not develop flare of the disease after discontinuation of treatment. The aim of this study is to determine prognostic value of blood calprotectin level (MRP8/14) for prediction of the disease flare development risk in patients with juvenile idiopathic arthritis before complete discontinuation of treatment. Results. It was shown that in 3 months after discontinuation of treatment in JIA patients demonstrating clinically inactive disease, flare developed in 5 (9.3%) out of 54 patients. Median value of calprotectin level prior to discontinuation of treatment was 1,700 ng/mL in patients who deve-

loped flare, and 1,500 ng/mL in the rest of the cohort. In 6 months 3 (6.3%) additional patients out of 48 under follow-up developed a flare, with median value of calprotectin being 1,300 and 1,500 ng/mL respectively. In 12 months flares developed additional 13 (28.9%) patients out of 45 patients under follow-up, with median value of calprotectin in these patients before discontinuation of treatment being 1,100 and 1,650 ng/mL respectively. Conclusion. After discontinuation of treatment in patients demonstrating clinically inactive disease, 38.5% of patients developed a flare over the next year of the follow-up. The study results did not found statistical difference in blood calprotectin level between those JIA patients with clinically inactive disease prior to complete discontinuation of treatment who developed flare of the disease, and those without a flare in 3; 6 and 12 months.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, MRP8/14, blood calprotectin, biomarkers, flare, prediction.

### Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна  
79017, Львів, вул. Коціловського, 21/8  
E-mail: jboyko@ukr.net

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### «Gedeon Richter» повідомила об одобренні в Японії біосиміляра терипаратиду

По матеріалам, наданим «Gedeon Richter»

Венгерська фармацевтична компанія «Gedeon Richter» повідомила про те, що її ліцензійний партнер — компанія «Mochida Pharmaceutical» отримала від Міністерства здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії (Ministry of Health, Labour and Welfare) дозвіл на маркетинг для біосиміляра терипаратиду, створеного «Richter-Helm BioTec».

Цей продукт є біосиміляром терипаратиду, який «Mochida» розробила для Японії на основі всеохоплюючої ліцензії та угоди про співпрацю, підписаної в 2010 г. з «Gedeon Richter».

Європейська комісія схвалила біосиміляр терипаратиду компанії «Gedeon Richter» — Terrosa® в січні 2017 г., і продукт був випущений на європейський фармацевтичний ринок в кінці серпня 2019 г. після закінчення строку дії патенту на оригінал.

**Біосиміляр** — це біологічний препарат, який дуже схожий на інший уже схвалений біологічний препарат («референт-препарат»). Біосиміляри схвалені відповідно до тих же стандартів фармацевтичного якості, безпеки та ефективності, які застосовуються до всіх біологічних препаратів.

**Терипаратид** біологічно схожий з активним фрагментом паратиреоїдного гормону людини,

препарат заміняє природний гормон і стимулює формування кісткової тканини. Терипаратид застосовується для лікування пацієнтів з остеопорозом, оскільки він зменшує ризик переломів кісток у різних групах пацієнтів. Остеопороз частіше зустрічається у жінок після менопаузи, але може розвиватися у чоловіків і жінок як побічний ефект лікування глюкокортикоїдами.

«Gedeon Richter» — фармацевтична компанія, штаб-квартира якої знаходиться в Будапешті. «Gedeon Richter» — найбільший виробник лікарських засобів в країнах Східної та Центральної Європи з розширенням присутності в Західній Європі, Китаї та Латинській Америці. Досягнувши ринкової капіталізації в 3,2 млрд євро (3,6 млрд дол. США) кінці 2018 г., загальний обсяг продажів «Gedeon Richter» склав приблизно 1,4 млрд євро (1,6 млрд дол.) в тому ж році.

Портфель продуктів «Gedeon Richter» охоплює велику кількість важливих терапевтичних областей, таких як жіноче здоров'я, захворювання центральної нервової та серцево-судинної системи.

Розполагаючи найбільшим R&D-підрозділом в Східній та Центральної Європі, дослідницька активність компанії «Gedeon Richter» сфокусована на порушеннях роботи центральної нервової системи. Маючи загальнопризнаний досвід в області хімії стероїдів, «Gedeon Richter» є важливим гравцем в сфері жіночого здоров'я по всьому світу. Також компанія активно бере участь у розробці біосимілярів.