

Д.Г. Рекалов<sup>1</sup>  
І.О. Данюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Медичний центр «Веста», м. Ірпінь

## ЕВОЛЮЦІЯ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАПАЛЕННЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ: ВІД С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ДО МУЛЬТИМАРКЕРНИХ ПАНЕЛЕЙ

### Ключові слова:

маркери запалення, маркери ушкодження тканин, цитокіни.

*У статті представлено розвиток підходів до лабораторної оцінки запалення в ревматології — від традиційних показників до сучасних мультимаркерних панелей. Розглянуто значення як класичних (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок), так і новітніх маркерів запалення та ушкодження тканин (кальпротектин, 14-3-3-η-протеїн, ліганд хемокіну 13 (CXCL13), матриксна металопротеїназа-3, пентраксин-3, ліпокалін-2). Окрему увагу приділено перспективним методам в ревматології, що дозволяють комплексно оцінити активацію специфічних імунних осей — цитокіновим профілям, інтерфероновій сигнатурі, імуномаркерним панелям та білкам, асоційованим із ушкодженням тканин і фіброзом.*

Оцінка активності запалення є одним із ключових аспектів діагностики, прогнозування та моніторингу ревматичних захворювань. Від точності лабораторних показників залежать не лише підтвердження запального процесу, а й вибір терапевтичної стратегії, оцінка відповіді на лікування та прогноз перебігу хвороби.

Протягом багатьох десятиліть основу лабораторної діагностики в ревматології становили класичні маркери гострої фази — швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ). ШОЕ — це один із найперших лабораторних показників запалення, що використовувався з початку ХХ ст. Підвищення цього показника свідчить про наявність гострої чи хронічної запальної реакції, однак специфічність тесту завжди залишається низькою — на результат впливають анемія, стать, вік та інші чинники.

СРБ, відкритий у 1930-х роках, став більш надійним індикатором гострої фази. Це білок, що синтезується гепатоцитами під впливом інтерлейкіну (ІЛ)-6 і зростає вже через кілька годин після початку запалення. Однак СРБ не завжди адекватно відображає активність хвороби. Наприклад, при системному червоному вовчаку (СЧВ) або аксіальному спондилоартриті (АС) рівень СРБ може залишатися низьким, навіть за наявності активного запалення, що обмежує діагностичну та прогностичну цінність цього показника.

У 1990–2000-х роках із розвитком розуміння цитокінових каскадів увагу почали приділяти специфічним медіаторам запалення. Цитокіни, як-от фактор некрозу пухлин (TNF)-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17,

ІЛ-23, стали не лише мішенями для терапії, а й потенційними біомаркерами активності. Крім цитокінів, у клінічних та експериментальних дослідженнях виявлено низку нових білкових маркерів, що відображають певні патогенетичні шляхи: кальпротектин, 14-3-3-η-протеїн, ліганд хемокіну 13 (CXCL13), матриксна металопротеїназа-3 (MMP-3), пентаксин-3, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерферонова сигнатура, антитіла до карбамілірованих білків.

**Кальпротектин** — комплекс білків MRP8 і MRP814, що належить до родини S100 (S100A8/S100A9) та міститься у цитоплазмі нейтрофілів і моноцитів і вивільняється під час активації запалення. Він є показником нейтрофільного запалення та підвищується раніше за СБР, а його рівень прямо відображає кількість активованих нейтрофілів у тканинах. Існують дві форми визначення кальпротектину — фекальна та сироваткова. Сироватковий кальпротектин використовується як маркер «прихованого поточного синовіального запалення» у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), ювенільним ідіопатичним артритом та АС. Нормальним рівнем сироваткового кальпротектину вважається <1,6–2,0 мкг/мл (або <2000 нг/мл). Практичне значення використання сироваткового кальпротектину полягає у діагностиці прихованої активності хвороби, прогнозуванні загострення навіть за відсутності об'єктивних ознак та моніторингу терапевтичної відповіді на базисні препарати [1–4].

Фекальний кальпротектин застосовується переважно в гастроентерології та є показником нейтрофільного запалення кишечника. Використовується

для диференціації запальних захворювань (хвороба Крона, виразковий коліт) від синдрому подразненого кишечника. Нормальний показник становить <50 мкг/г, що свідчить про відсутність запалення. При значенні 50–120 мкг/г (пригранична зона) можливе легке або локальне запалення, що потребує контролю через 4–6 тиж. Фекальний кальпротектин дозволяє монітувати активність хвороби без колоноскопії та прогнозувати рецидив. Недоліки методу полягають у тому, що фекальна фракція кальпротектину може підвищуватися також при інфекціях шлунково-кишкового тракту та пухлинах. У ревматології фекальний кальпротектин може застосовуватися для виявлення субклінічного запалення кишечника у пацієнтів із реактивними артритами після кишкових інфекцій та АС. Високий рівень фекального кальпротектину є предиктором більш тяжкого перебігу суглобового синдрому та слабшої відповіді на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). З іншого боку, діагностика субклінічного запалення кишечника у пацієнтів із спондилоартритами дозволяє більш ефективно підібрати біологічні препарати. Так, при високому рівні фекального кальпротектину оптимальним є застосування анти-TNF- $\alpha$  або анти-IL-23, а не інгібіторів янус-кінази (JAK) [2, 4, 5].

**14-3-3- $\eta$ -протеїн** — цитоплазматичний білок, який бере участь у регуляції внутрішньоклітинних сигналів. Його ізоформа « $\eta$ » («ета») в нормі міститься в клітинах, але під час запалення (особливо в суглобовій оболонці) вивільняється у кров та синовіальну рідину. При РА він активує кілька запальних шляхів, у тому числі ядерний фактор-каппа-бі (NF- $\kappa$ B) та протеїнкінази, що активуються мітогенами (MAPK), що зумовлює продукцію цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Тобто він є не лише маркером, а й активним учасником патогенезу ревматичного запалення. Його виявлення в крові передуює появі клінічних симптомів та ерозій, тому його розглядають як ранній діагностичний маркер РА. Виявляється навіть у пацієнтів, серонегативних за ревматоїдним фактором (РФ) та антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (анти-ЦЦП), він підвищується задовго до клінічного дебюту РА (іноді за 3–5 років). Високий рівень асоціюється із більш агресивним перебігом хвороби, ерозивними змінами та гіршою відповіддю на стандартну терапію хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами (DMARDs), а зниження рівня на фоні лікування свідчить про ефективність терапії (особливо анти-TNF- $\alpha$ ) [6, 7].

Підвищення рівня 14-3-3- $\eta$ -протеїну є більш специфічним для РА, ніж для інших артритів (псоріатичного (ПсА), подагричного, остеоартриту), а при СЧВ та АС є зазвичай нормальним. Але є деякі дослідження, які продемонстрували, що при ерозивних фенотипах вказаних захворювань виявлено збільшення вмісту 14-3-3- $\eta$ -протеїну, що може бути прогностичним фактором формування деструктивних форм артритів [8, 9].

**CXCL13** є хемокіном (сигнальним білком), що продукується клітинами мезенхімальної тканини, фолікулярними дендритними клітинами, моно-

цитами, макрофагами, Т-фолікулярними хелперами та притягує клітини, що містять рецептор CXCR5 (В-лімфоцити, Т-фолікулярні хелпери, макрофаги, гладкі клітини) в осередок запалення під впливом прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-17, інтерферон- $\gamma$ ). У нормі він працює в лімфатичних вузлах (спрямовує В-лімфоцити у фолікули), а при хронічному запаленні (РА, синдром Шегрена, СЧВ) «створює» лімфоїдну структуру прямо в тканині, де відбувається запалення (синовія, легені, слинні залози). При РА рівень CXCL13 у сироватці крові або синовіальній рідині корелює з активністю хвороби (рівнем СРБ, шкалою DAS28) та ступенем В-клітинної відповіді. Високі рівні CXCL13 перед терапією часто передбачають кращу відповідь на анти-CD20 (ритуксимаб) та може використовуватися для моніторингу ефективності лікування. При синдромі Шегрена відмічають підвищення концентрації CXCL13 у сироватці крові, що корелює зі ступенем інфільтрації слинних залоз В-клітинами та ризиком лімфомної трансформації. Підвищення концентрації CXCL13 при СЧВ відображає В-клітинну активацію та може прогнозувати загострення або розвиток люпус-нефриту [10–13].

**Матриксна протеїназа-3 (ММП-3)**, або стромелізин-1, — це фермент, який руйнує компоненти позаклітинного матриксу та належить до групи матриксних металопротеїназ — ферментів, що розщеплюють колаген, еластин, протеоглікани та інші білки міжклітинного середовища. Продуктантами ММП-3 є фібробласти, хондроцити, синовіоцити, макрофаги у відповідь на стимуляцію прозапальними цитокінами (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6). При РА, ПсА синовіальні фібробласти та хондроцити активно продукують ММП-3, яка розщеплює колаген II типу та інші білки хряща. Підвищення рівня ММП-3 в крові при РА є ознакою активного запалення та деструкції суглобів; корелює з DAS28, ШОЕ, СРБ, а зниження рівня ММП-3 є маркером хорошої відповіді на лікування [14, 15].

**Пентраксин-3 (РТХ-3)** — білок гострої фази запалення, подібний до СРБ, але утворюється в інших клітинах і діє ближче до місця запалення. На відміну від СРБ, що синтезується гепатоцитами та є маркером системного запалення, РТХ-3 синтезується в ендотелії, макрофагах, синовії та підвищується при місцевому запаленні, при якому рівень СРБ може бути в нормі. У ревматології є перспективним маркером оцінки локального суглобового (при РА, ПсА) чи раннього судинного (при системних васкулітах, СЧВ) запалення. Для цього показника немає стандартизованих діагностичних порогів, він може підвищуватися при інфекціях, атеросклерозі, сепсисі, тому поки використовується в дослідницьких цілях [16–19].

**NGAL (ліпокалін-2)** є маркером активації нейтрофілів і тканинного походження та офіційно використовується в нефрології як чутливий і ранній маркер гострого ураження нирок (сечовий та плазматичний NGAL підвищується за 2–4 год до зростання рівня креатиніну). Ревматологія залишається перспективним напрямком дослідження цього маркера.

Так, він може використовуватися для моніторингу ушкодження нирок при системних васкулітах чи СЧВ. Також рівень NGAL корелює з активністю ензигів та сакроїлеїту при спондилоартритах, ПСА, а його рівень підвищується ще до формування рентгенологічних змін. При лікуванні анти-IL-17 та анти-TNF-препаратами рівень NGAL знижується, що робить його потенційним маркером ефективності терапії [20, 21].

**Type I IFN signature (інтерференова сигнатура)** — сучасний молекулярний маркер активності імунної системи, який відображає активацію шляхів інтерферонів I типу. Являє собою панель генів, експресія яких підвищується у відповідь на інтерферон I типу (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ). Генетичні маркери включають до 20 генів, як-от *MX1*, *IFI44*, *IFI44L*, *ISG15*, *OAS1*, *OAS2*. Чим вища експресія генів, тим вищою є інтерференова сигнатура та сильнішою імунна активація. При СЧВ підвищена інтерференова сигнатура корелює з активністю хвороби, ураженням шкіри та нирок; при синдромі Шегрена відображає активність В-лімфоцитів та запалення в слинних залозах; при дерматомиозиті асоціюється з ураженням м'язів та шкіри [22–24]. У практичній діяльності використовується для оцінки відповіді на анти-IFN-терапію (аніфролумаб) при «інтерференозалежному» фенотипі СЧВ. Так, у дослідженнях TULIP-1, TULIP-2 (фаза III, 2019–2020) пацієнти з високим рівнем інтерференової сигнатури мали значно кращу відповідь на аніфролумаб, а у пацієнтів із низькою сигнатурою ефект був мінімальним [25]. Таким чином, підбір лікування проводиться не лише за клінічним діагнозом, а й за молекулярним профілем пацієнта. Концепція підбору препаратів залежно від цитокінової чи інтерференової сигнатури є основою персоналізованої терапії — найсучаснішого напрямку в ревматології, що активно розвивається та має значні переваги над стандартизованою терапією, адже враховує генетичні особливості, біохімічні маркери, імунологічний профіль та клінічні характеристики кожного пацієнта.

**Анти-CarP (anti-carbamylated protein antibodies, анти-КАР-антитіла)** — антитіла до карбамілірованих білків, є новим і перспективним імунологічним маркером РА, пов'язаним із більш агресивним, ерозивним перебігом. Подібно до анти-ЦЦП, можуть з'являтися ще до маніфестації симптомів та виявляються у 30–45% пацієнтів із РА, включно з частиною серонегативних форм. У пацієнтів із СЧВ наявність анти-CarP є маркером формування ерозивно-артриту [26, 27].

## ПЕРЕХІД ДО МУЛЬТИМАРКЕРНИХ ПАНЕЛЕЙ

Сучасний етап розвитку ревматологічної діагностики пов'язаний із переходом від окремих біомаркерів до мультимаркерних підходів, які оцінюють цілу мережу взаємопов'язаних сигнальних шляхів. Особливо перспективними є панелі цитокінів і хемокинів, що дають змогу виявити домінуючу вісь запалення (Th17/IL-23, В-клітинну, фібротичну), а також біомаркери фіброзу (наприклад CCL18, трансфор-

муючий фактор росту (TGF)- $\beta$ , PRO-C3), які відображають прогресування ураження органів.

**MBDA (Multi-Biomarker Disease Activity Score, Vectra DA)** — це один із найвідоміших мультимаркерних тестів для оцінки активності РА, що ґрунтується на вимірюванні 12 біомаркерів в крові та обчисленні загального індексу активності хвороби від 1 до 100. У формулу включені наступні біомаркери: IL-6, TNF-RI (рецептор 1 до TNF- $\alpha$ ), СРБ, сироватковий амілоїд А (SAA), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF-A), молекула адгезії судинного ендотелію (VCAM-1), епідермальний фактор росту (EGF), матриксні металопротеїнази (MMP-1, MMP-3), глікопротеїн, що виробляється активованими макрофагами, нейтрофілами, хондроцитами, синовіоцитами (YKL-40), лептин, резистин. Цей тест дозволяє максимально точно оцінити ступінь запалення, особливо у серонегативних пацієнтів, при нормальному рівні СРБ або нечітких симптомах хвороби, які не дозволяють встановити точний діагноз РА. Недоліком є висока вартість (ціна становить 80–200 дол. США), тому тест MBDA доступний у країнах з високим економічним рівнем (переважно в США та Японії) та використовується найчастіше в дослідницьких цілях [28].

**Цитокінові панелі** — комплексне лабораторне дослідження, в якому одночасно вимірюють концентрацію кількох десятків цитокінів та хемокинів у крові. Цитокінова панель оцінює «імунний профіль» пацієнта та показує, який саме шлях запалення активовано, що дозволяє максимально ефективно підібрати лікування та моніторувати його ефективність. До цитокінових панелей, що використовуються в практичній та науковій діяльності, найчастіше входять прозапальні (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17A, IL-23), протизапальні цитокіни (IL-10, IL-4, IL-13), хемокини (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2), маркери фіброзу / ремоделювання (TGF- $\beta$ 1, VEGF, PDGF), оцінюються Th17-вісь (IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23), Th1-вісь / інтерференова вісь (IFN- $\gamma$ , CXCL10, IL-12p70), В-клітинна та фолікулярна вісь (BAFF, APRIL, CXCL13, IL-21).

Переваги цитокінових панелей:

- комплексна оцінка активності захворювання, що дає більш точну інформацію, ніж клінічні та класичні маркери (СРБ, ШОЕ);
- моніторинг ефективності терапії, зокрема раннє виявлення неефективності або розвитку резистентності до препаратів;
- підбір таргетної терапії — визначення домінуючої імунної осі (Th1, Th2, Th17, IFN або В-cell) дозволяє прогнозувати, який клас препаратів буде ефективнішим;
- прогнозування перебігу та ускладнень — високий рівень певних цитокінів асоціюється з агресивним перебігом або розвитком уражень органів. Наприклад, зростання рівня IL-18 при СЧВ підвищує ризик нефриту, високий рівень TNF- $\alpha$  зумовлює швидке формування ерозій при РА, активація TGF- $\beta$ , CXCL4, VEGF передбачає розвиток фіброзу та інтерстиціальної хвороби легень [29–33].

## БІОМАРКЕРНІ ПАНЕЛІ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ФІБРОЗУ

Ще одним перспективним та інноваційним напрямком у ревматології є використання біомаркерних панелей для оцінки активності та прогресування фіброзу. Для практики зараз найкраще досліджені дві панелі: SSc-ILD панель та RA-ILD панель.

**SSc-ILD панель** дозволяє з високою точністю прогнозувати розвиток інтерстиціальної хвороби легень при склеродермії. Вона включає поєднання наступних маркерів: маркер ушкодження альвеолоцитів II типу (KL-6), матриксна металопротеїназа-7 (MMP-7), маркер активного фіброгенезу, тромбоцитарний хемокін, що стимулює фіброгенез (CXCL4), та хемокін, що відображає макрофагальну активацію та тканинне ремоделювання (CCL18) [34–37].

**RA-ILD панель** дозволяє відрізнити фіброз легень від запального ураження при РА. До нього входять такі маркери, як MMP-7, ушкодження альвеолярного епітелію (surfactant protein — SP-D), проколаген-3-пептид, ступінь синтезу колагену III типу (PIIINP) [35, 38].

## НЕДОЛІКИ ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИМАРКЕРНИХ ПАНЕЛЕЙ

Незважаючи на очевидні переваги мультимаркерних підходів, існують і певні труднощі:

- стандартизація — різні лабораторії можуть отримувати різні результати через відмінності методик;
- вартість таких досліджень поки залишається високою, що обмежує їх широке клінічне використання;
- інтерпретація складних молекулярних профілів потребує участі біоінформатиків та використання алгоритмів штучного інтелекту.

Попри це мультимаркерні панелі відкривають шлях до персоналізованої ревматології, де лікування підбиратиметься відповідно до молекулярного профілю запалення конкретного пацієнта. Такі підходи дозволяють передбачати ефективність терапії, ризик рецидиву чи прогресування ураження органів, а також оцінювати ранню відповідь на біологічні препарати.

## ВИСНОВКИ

1. Еволюція діагностики запалення в ревматології — це шлях від простих біохімічних тестів до високотехнологічних молекулярних систем.
2. СРБ і ШОЕ залишаються незамінними в рутинній практиці, проте вони вже не є єдиними індикаторами активності запалення.
3. Нові маркери — кальпротектин, 14-3-3 η-протеїн, MMP-3, хемокін CXCL13, інтерферонова сигнатура, цитокинові та імуномаркерні панелі є основою персоналізованої медицини та відкривають можливості для ранньої діагностики, прогнозування перебігу та оптимізації терапії ревматичних хвороб.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Копець-Мєдрек М., Widuchowska M., Kucharz E.J.** (2016) Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*, 4(6): 306–309. doi: 10.5114/reum.2016.64907.
2. **Jukic A., Bakiri L., Wagner E.F., Tilg H., Adolph T.E.** (2021) Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, 70(10): 1978–1988. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
3. **Inciarte-Mundo J., Frade-Sosa B., Sanmarti R.** (2022) From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.*, 3: 13: 1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025.
4. **Dajti E., Frazzoni L., Iacone V. et al.** (2023) Systematic review with meta-analysis: Diagnostic performance of faecal calprotectin in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 58(11–12): 1120–1131. doi: 10.1111/apt.17754.
5. **Ma Yu., Fan D., Xu S. et al.** (2020) Faming Pan Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.*, 88: 106948. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106948.
6. **Wang D., Cui Y., Lei H. et al.** (2020) Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.*, 23(11): 1443–1451. doi: 10.1111/1756-185X.13921.
7. **Abdelhafiz D., Kilborn S., Bukhari M.** (2021) The Role of 14-3-3 η as a Biomarker in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Immunol. Res.*, 28, 2(2): 87–90. doi: 10.2478/rii-2021-0012.
8. **Doğan I., Kor A., Can Güven S. et al.** (2023) 14-3-3 η ETA protein as a potential marker of joint damage in gout. *Clin. Biochem.*, 118: 110611. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2023.110611.
9. **Othman M., Fahmy H., Al-Shahaly M.H., Mohammad M.H.** (2020) Comparison of Serum Levels of 14-3-3 ETA Proteins between Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis and Normal Controls. *Egypt J. Immunol.*, 27(1): 169–175.
10. **Pan Z., Zhu T., Liu Y., Zhang N.** (2022) Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.*, 4: 13: 850998. doi: 10.3389/fimmu.2022.850998.
11. **Hui L., Li Y., Meng-Ke H. et al.** (2024) CXCL13: a common target for immune-mediated inflammatory diseases. *Clin. Exp. Med.*, 24(1): 244. doi: 10.1007/s10238-024-01508-8.
12. **Zhu T., Pan Z., Zhang N.** (2022) Elevated CXCL13 in primary Sjögren's syndrome and its correlation with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.*, 41(9): 2791–2802. doi: 10.1007/s10067-022-06210-2.
13. **Schiffer L., Worthmann K., Haller H., Schiffer M.** (2015) CXCL13 as a new biomarker of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis — from bench to bedside? *Clin. Exp. Immunol.*, 179(1): 85–9. doi: 10.1111/cei.12439.
14. **Yamanaka H.** (2002) Usefulness of serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) level in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nihon. Rinsho.*, 60(12): 2325–30.
15. **Spigna G. Di, Rossi F.W., Mormile I. et al.** (2021) Serum Metalloprotease 3 (MMP-3) biomarker of therapeutic efficacy during treatment of rheumatoid arthritis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 35(3): 1041–1045. doi: 10.23812/21-86-L.
16. **Lorenzo B.D., Zoroddu S., Mangoni A.A. et al.** (2024) Association between blood Pentraxin-3 concentrations and rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 54(10): e14257. doi: 10.1111/eci.14257.
17. **Alibaz-Oner F., Aksu K., Yentur S.P. et al.** (2016) Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 34, 3(97): S73–6.
18. **Sahin S., Adrovic A., Barut K. et al.** (2017) Pentraxin-3 levels are associated with vasculitis and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(10): 1089–1094. doi: 10.1177/0961203317699286.
19. **Cieslik P., Hrycek A.** (2015) Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, (4): 242–50. doi: 10.3109/08916934.2014.983264.

20. **Shang W., Wang Z.** (2017) The Update of NGAL in Acute Kidney Injury. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 18(12): 1211–1217. doi: 10.2174/1389203717666160909125004.
21. **Stisen Z.R., Nielsen S.M., Ditlev S.B. et al.** (2024) Treatment-related changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in psoriatic arthritis: results from the PIPA cohort study. *Scand. J. Rheumatol.*, 53(1): 21–28. doi: 10.1080/03009742.2023.2216046.
22. **Brkic Z., Versnel M.A.** (2014) Type I IFN signature in primary Sjögren's syndrome patients. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 10(4): 457–67. doi: 10.1586/1744666X.2014.876364.
23. **Tabata M.M., Hodgkinson L.M., Wu T.T.** (2023) The Type I Interferon Signature Reflects Multiple Phenotypic and Activity Measures in Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.*, 75(10): 1842–1849. doi: 10.1002/art.42526.
24. **Barrat F.J., Crow M.K., Ivashkiv L.B.** (2019) Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat. Immunol.*, 20(12): 1574–1583. doi: 10.1038/s41590-019-0466-2.
25. **Furie R.A., Morand E.F., Bruce I.N. et al.** (2019) TULIP-1 study investigators Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.*, 1(4): e208–e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1.
26. **Ricchiuti V., Chun K.Y., Yang J.M. et al.** (2022) Anti-Carbamylated Protein (Anti-CarP) Antibodies in Patients Evaluated for Suspected Rheumatoid Arthritis. *Diagnosics (Basel)*, 8, 12(7): 1661. doi: 10.3390/diagnostics12071661.
27. **Chao-Yi Wu, Huang-Yu Yang, Shue-Fen Luo, Jenn-Huang Lai** (2021) From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 22(2): 686. doi: 10.3390/ijms22020686.
28. **Meznerics F.A., Kemény L.V., Emese Gunther E. et al.** (2023) Multibiomechanical disease activity score: an objective tool for monitoring rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 1; 62(6): 2048–2059. doi:10.1093/rheumatology/keac715.
29. **Donniacuo A., Mauro A., Cardamone C. et al.** (2025) Comprehensive Profiling of Cytokines and Growth Factors: Pathogenic Roles and Clinical Applications in Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 26(18): 8921. doi.org/10.3390/ijms26188921.
30. **Duarte-Delgado N.P., Segura K., Gómez O. et al.** (2024) Cytokine profiles and their correlation with clinical and blood parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Scientific Reports*, 14: 23475. doi:10.1038/s41598-024-72564-z.
31. **Kunz M., Ibrahim S.M.** (2009) Cytokines and Cytokine Profiles in Human Autoimmune Diseases and Animal Models of Autoimmunity. *Mediators Inflamm.*, 26: 979258. doi: 10.1155/2009/979258.
32. **Hao W., Li W., Wang X. et al.** (2024) Profiles of cytokines in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Front. Immunol.*, 23: 15: 1428044. doi: 10.3389/fimmu.2024.1428044.
33. **Simon Q., Grasseau A., Boudigou M. et al.** (2021) A Proinflammatory Cytokine Network Profile in Th1/Type 1 Effector B Cells Delineates a Common Group of Patients in Four Systemic Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 73(8): 1550–1561. doi: 10.1002/art.41697.
34. **Fields A., Potel K.N., Cabuhal R. et al.** (2023) Mediators of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): systematic review and meta-analyses. *Thorax*: 799–807. doi: 10.1136/thorax-2022-219226.
35. **Pulito-Cueto V., Ateienza-Mateo B., Batista-Liz J.C. et al.** (2025) Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as upcoming biomarker signatures of connective tissue diseases-related interstitial lung disease: towards an earlier and accurate diagnosis. *Mol. Med.*, 20, 31(1): 70. doi: 10.1186/s10020-025-01128-2.
36. **Affandi A.J., Carvalho T., Andrea Ottria A. et al.** (2022) CXCL4 drives fibrosis by promoting several key cellular and molecular processes. *Cell Rep.*, 4, 38(1): 110189. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110189.
37. **Volkman E.R., Wilhalme H., Tashkin D.P. et al.** (2025) Treatment Response Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 77(6): 753–759. doi: 10.1002/acr.25485.
38. **Guo L., Wang J., Li J. et al.** (2024) Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.*, 29: 15: 1455346. doi: 10.3389/fimmu.2024.1455346.

## EVOLUTION OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF INFLAMMATION IN RHEUMATOLOGY: FROM C-REACTIVE PROTEIN TO MULTIMARKER PANELS

**D.G. Rekalov<sup>1</sup>, I.O. Danyuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SI “NSC “Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko of NAMS of Ukraine”, Kyiv

<sup>2</sup>Medical Center “Vesta”, Irpin

**Abstract.** *The article examines the evolution of approaches to assessing inflammation in rheumatology — from traditional laboratory indicators to modern multimarker panels. The significance of both conventional markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein) and novel biomarkers of inflammation and tissue damage (calprotectin, 14-3-3η protein, CXCL13, matrix metalloproteinase-3, pentraxin-3, lipocalin-2) is discussed. Special attention is given to promising methods in rheumatology that enable a comprehensive evaluation of specific immune axis activation — including cytokine profiling, interferon signature analysis, immunomarker panels, and proteins associated with tissue injury and fibrosis.*

**Keywords:** inflammatory markers, tissue damage markers, cytokines.

### Відомості про авторів

**Рекалов Дмитро Геннадійович** — доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.  
E-mail: dmitryrekalov@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-5793-2322

**Данюк Інна Олександрівна** — кандидатка медичних наук, лікарка-ревматологиня Медичного центру «ВЕСТА», Київська обл., м. Ірпінь.  
E-mail: daniuk.inna.alex@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0002-4596-5709

Надійшла до редакції/Received: 10.11.2025  
Прийнято до друку/Accepted: 20.11.2025