

БОЙКО Я.Є.

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

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

## ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КАЛЬПРОТЕКТИНУ (MRP8/MRP14) У КРОВІ ХВОРИХ НА РІЗНІ ВАРІАНТИ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

**Резюме. Актуальність.** Визначення рівнів білків S100A8 (псевдонім: MRP8), S100A9 (псевдонім: MRP14) може сприяти ранній діагностиці системного артриту у дітей. **Метою дослідження** було порівняння рівнів кальпротектину крові (MRP8/14 (S100A8/9)) у хворих із системним, поліартікулярним, негативним із від'ємним ревматоїдним фактором (РФ) та олігоартікулярним варіантами ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) в активному періоді захворювання та дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові (MRP8/14 (S100A8/9)) із клінічними та лабораторними маркерами активності ЮІА. **Результати.** Показано, що рівень кальпротектину крові був вищим у хворих зі системним перебігом хвороби (медіана 13 800 нг/мл) і вірогідно відрізнявся від показників у здорових дітей (медіана 1800 нг/мл,  $p = 0,00002$ ), показників пацієнтів зі суглобовими формами ЮІА (медіана 2700 нг/мл,  $p = 0,000008$ ), хворих із поліартритом із від'ємним РФ (медіана 3800 нг/мл,  $p = 0,003226$ ) та олігоартритом (медіана 2500 нг/мл,  $p = 0,000009$ ). Найвищі показники кальпротектину крові було виявлено у хворих із вперше діагностованим системним ЮІА: медіана становила 32 500 нг/мл (від 13 800 до 177 000 нг/мл). Встановлена пряма кореляція кальпротектину крові з показником активності JADAS-27 ( $p = 0,000009$ ), швидкості осідання еритроцитів ( $p = 0,000079$ ) та С-реактивного білка ( $p = 0,000058$ ). **Висновки.** Рівень кальпротектину в крові (MRP8/MRP14) (MRP8/14 (S100A8/9)) є одним із показників, які можна використовувати для підтвердження діагнозу системного ЮІА та для моніторингу за активністю та ефективністю терапії.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит; MRP8/MRP14; кальпротектин крові; біомаркери; цитокіни; патогенез

### Вступ

Останніми роками у діагностиці системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) особливу увагу почали приділяти визначенню рівнів білків S100A8 (псевдонім: MRP8), S100A9 (псевдонім: MRP14), які секретуються під час активації нейтрофілів і моноцитів та мають спільну назву «кальпротектин крові» [2, 3, 5, 6, 9]. Кальпротектин крові (MRP8/MRP14) — це комплекс, який стимулює ендогенний Toll-подібний рецептор на клітинах, що

призводить до продукції прозапальних цитокінів. За даними багатьох досліджень, проведених останніми роками, білки S100A8 і S100A9 рекомендують використовувати для диференціальної діагностики сЮІА та гарячок невідомого походження (інфекційного, онкологічного), виявлення субклінічного запалення та контролю відповіді на терапію. Вважають, що кальпротектин крові (MRP8/MRP14) можна використовувати як класифікаційний біомаркер і для визначення субклінічної активності у пацієнтів

із системним артритом. Визначення рівня кальпротектину у крові може допомагати у прогнозуванні варіанту перебігу ЮІА, що зумовлює вибір подальшої терапевтичної тактики [1, 11].

**Мета даного дослідження** — порівняння рівнів кальпротектину крові (MRP8/14 (S100A8/9)) у хворих із системним, поліартикулярним, негативним із від'ємним ревматоїдним фактором (РФ) та олігоарттикулярним варіантами ЮІА в активному періоді захворювання та дослідження зв'язку між рівнем кальпротектину крові (MRP8/14 (S100A8/9)) із клінічними та лабораторними маркерами активності ЮІА.

## Матеріали та методи

У комунальному закладі Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» проведено дослідження рівня кальпротектину у сироватці крові 160 хворих на ЮІА. Діагноз ЮІА встановлювали за класифікаційним критеріями ILAR, Durban, 1997, Edmonton, 2001 [4]. До контрольної групи увійшли 10 здорових дітей (4 хлопчики і 6 дівчаток) віком від 7 місяців до 17 років.

Визначення рівня кальпротектину у сироватці крові проведено за допомогою реагентів ЕК-MRP8/14 Buhlmann, Швейцарія, методом ELISA. Дослідження виконано у лабораторії «Інтерсоно», м. Львів.

**Таблиця 1. Характеристика хворих на ЮІА, у яких визначали рівень кальпротектину у сироватці крові (MRP8/14 (S100A8/9))**

Загальна кількість	160
Стать (чол./жін), кількість	54/106
Варіанти перебігу ЮІА, кількість:	
— системний	24
— поліартрит, РФ–	28
— поліартрит, РФ+	6
— ентезит-артрит	29
— олігоартрит	72
— псоріатичний	1
Вік на момент обстеження, роки, медіана (мін. — макс.) [нижній — верхній кuartилі]	10,0 (1,0–32,0) [5,0–14,0]
Вік дебюту, роки, медіана (мін. — макс.) [нижній — верхній кuartилі]	5,0 (0,6–17,0) [2,5–10,3]
Активна хвороба, кількість	87
Ремісія, кількість:	64
— медикаментозна	9
— безмедикаментозна	
Терапія, кількість:	
— адаліумаб	13
— тоцилізумаб	14
— етанерцепт	7
— метотрексат	102
— преднізолон	14
— сульфасалазин	3

**Статистичну обробку** даних виконано за допомогою пакета програм Statistica 8.0. Розподіл кількісних показників у групі наведений як медіана (мінімум — максимум) [нижній — верхній кuartилі], оскільки розподіл параметричних показників у вибірках не був гауссівським (перевірка за критеріями Шапіро — Вілка). Порівняння рангових і параметричних показників виконано за критеріями Манна — Уїтні, які не потребують перевірки на нормальність розподілу і придатні для порівняння невеликих вибірок.

## Результати

Характеристика пацієнтів Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, хворих на ЮІА, у яких було визначено рівень кальпротектину у сироватці крові (MRP8/14 (S100A8/9)), наведена у табл. 1. Із 160 хворих 87 мали активну хворобу, 73 пацієнти перебували у стані ремісії чи неактивної хвороби; 102 хворі отримували імуносупресивну терапію метотрексатом, 3 — сульфасалазином, 13 — адаліумабом, 14 — тоцилізумабом, 7 — етанерцептом.

У дане дослідження увійшли 17 хворих із сЮІА та 49 пацієнтів з іншими варіантами ЮІА (поліартрит із від'ємним ревматоїдним фактором та олігоартрит) в активному періоді хвороби (табл. 2).

Серед хворих на системний артрит було 6 хлопчиків та 11 дівчаток. Медіана віку початку хвороби становила 2,5 року (від 1 до 12 років), медіана тривалості хвороби — 4 роки (від 0,4 до 6 років), медіана кількості артритів — 2 (від 0 до 19), медіана показника активності JADAS-27 — 10 (від 0 до 35) (табл. 3).

Серед хворих на серонегативний поліартрит було 2 хлопчики та 10 дівчаток (табл. 4).

Медіана віку початку хвороби становила 5,5 року (від 2,8 до 11 років) із медіаною тривалості хвороби 1 рік (від 0,02 до 6 років). Медіана кількості артритів — 4,5 (від 0 до 28), медіана показника активності JADAS-27 — 6,5 (від 0 до 36). Проведено дослідження у 37 дітей із олігоартритом (11 хлопчиків та 26 дівчаток). Медіана віку початку хвороби становила 3 роки (від 1 до 15,8 року) з медіаною тривалості хвороби 2,5 року (від 0,1 до 14,5 року). Медіана кількості артритів — 1 (від 0 до 8), медіана показника активності JADAS-27 — 5 (від 0 до 25).

Рівень кальпротектину у сироватці крові був вищим у хворих із системним перебігом хвороби (медіана 13 800 нг/мл) і вірогідно відрізнявся від показників у здорових дітей (медіана 1800 нг/мл,  $p = 0,00002$ ), пацієнтів із суглобовими формами (медіана 2700 нг/мл,  $p = 0,000008$ ), хворих із поліартритом із від'ємним РФ (медіана 3800 нг/мл,  $p = 0,003226$ ) та олігоартритом (медіана 2500 нг/мл,  $p = 0,000009$ ).

Найвищі показники кальпротектину у сироватці крові було виявлено у хворих із вперше діагностованим сЮІА, медіана становила 32 500 нг/мл (від 13 800 до 177 000 нг/мл). Цей показник був суттєво вищим не тільки порівняно з хворими із системним артритом у неактивному періоді (медіана

**Таблиця 2. Клініко-лабораторні показники у хворих на ЮІА з системним артритом і серонегативним поліартритом та олігоартритом**

Показник	Група дітей здорового контролю	Група дітей, хворих на системний ЮІА	Група дітей, хворих на олігоартрит і поліартрит РФ–
	Медіана (мін. — макс.) [нижн. — верх. кв.]		
Кількість	10	17	49
Стать, чол/жін	4/6	6/11	13/36
Вік початку	–	2,5 (1,0–12,0) [2,5–4,0]	3,9 (1,0–15,8) [2,0–8,0]
Тривалість ЮІА	–	4,0 (0,0–31,0) [0,4–6,0]	2,0 (0,02–14,5) [0,5–5,0]
Кількість артритів	–	2 (0–19) [0–2]	2 (0–28) [1–2]
JADAS-27	–	10,0 (0,0–35,0) [8,0–20,0]	6,0 (0,0–36,0) [3,0–9,0]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	–	10,0 (2,0–64,0) [5,0–43,0]	8,0 (0,0–38,0) [5,0–14,3]
С-реактивний білок, мг/л	–	8,0 (6,0–48,0) [6,0–24,0]	6,0 (0,0–36,0) [6,0–6,0]
Лейкоцити, • 10 <sup>9</sup> /л	–	10,0 (4,0–20,0) [6,0–11,5]	7,9 (0,7–17,0) [6,0–10,0]
Кальпротектин, • 10 <sup>3</sup> нг/мл	1,8 (1,0–2,7) [1,5–2,3]	13,8 (3,1–177,0) [5,8–26,0] **p = 0,00002	2,7 (0,4–49,5) [1,7–4,0] *p = 0,000008 **p = 0,051134

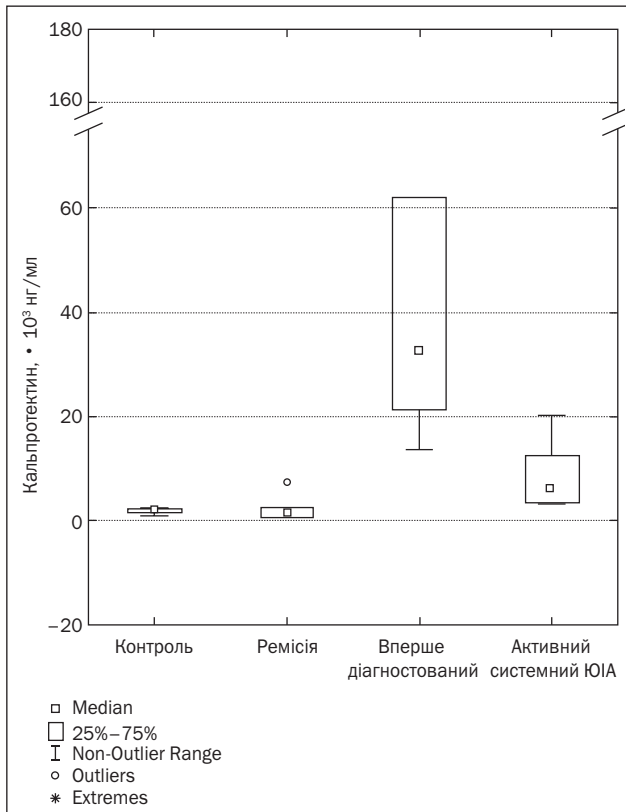
Примітки: \*p — порівняно із сЮІА, \*\*p — порівняно з контролем.

**Таблиця 3. Клініко-лабораторні показники у хворих на ЮІА з системним артритом та олігоартритом**

Показник	Група дітей здорового контролю	Група дітей, хворих на системний ЮІА	Група дітей, хворих на олігоартрит
	Медіана (мін. — макс.) [нижн. — верх. кв.]		
Кількість	10	17	37
Стать, чол/жін	4/6	6/11	11/2611/2
Вік початку, роки	–	2,5 (1,0–12,0) [2,5–4,0]	3,0 (1,0–15,8) [1,7–6,8]
Тривалість ЮІА, роки	–	4,0 (0,0–31,0) [0,4–6,0]	2,5 (0,0–14,5) [0,5–5,5]
Кількість артритів	–	2 (0–19) [0–2]	1 (0–8) [1–2]
JADAS-27	–	10,0 (0,0–35,0) [8,0–20,0]	5,0 (0,0–25,0) [3,0–8,0]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	–	10,0 (2,0–64,0) [5,0–43,0]	6,5 (0,0–38,0) [5,0–15,3]
С-реактивний білок, мг/л	–	8,0 (6,0–48,0) [6,0–24,0]	6,0 (0,0–36,0) [6,0–6,0]
Лейкоцити, • 10 <sup>9</sup> /л	–	10,0 (4,0–20,0) [6,0–11,5]	6,4 (0,7–15,0) [6,0–10,0]
Кальпротектин, • 10 <sup>3</sup> нг/мл	1,8 (1,0–2,7) [1,5–2,3]	13,8 (3,1–177,0) [5,8–26,0] **p = 0,00002	2,5 (0,4–49,5) [1,6–3,8] *p = 0,000009 **p = 0,104046

Примітки: \*p — порівняно із сЮІА; \*\*p — порівняно з контролем.

1700 нг/мл; від 600 до 7100 нг/мл), але й із хворими в активному періоді на час загострення хвороби (медіана 6000 нг/мл; від 3100 до 20 300 нг/мл) (рис. 1).



**Рисунок 1. Порівняння рівнів кальпротектину у сироватці крові у здорових осіб із контрольної групи та хворих із активним сЮІА, вперше виявленим сЮІА та пацієнтів у стадії ремісії**

Проведено дослідження кореляції рівня кальпротектину у сироватці крові всіх досліджуваних хворих на ЮІА в активному періоді хвороби з клінічними та лабораторними показниками активності хвороби. Виявлена пряма кореляція кальпротектину з показником активності JADAS-27 ( $p = 0,000009$ ), швидкості осідання еритроцитів ( $p = 0,000079$ ) та С-реактивного білка ( $p = 0,000058$ ) (рис. 2–4).

## Обговорення

Системний ЮІА є полігенним автозапальним захворюванням, що проявляється артритом, піками фебрильної гарячки, еритематозним висипанням, гепатоспленомегалією та серозитами [8]. У дебюті хвороби, як правило, спостерігають лише фебрильну гарячку, а прояви артриту, які є найважливішими для підтвердження діагнозу, часто відсутні. На початку захворювання існують труднощі у діагностуванні системного артриту у дітей, оскільки виникає потреба у диференціації не тільки з різними варіантами ЮІА, але і з іншими захворюваннями, що проявляються фебрильною гарячкою. Найчастішою причиною гарячки неясного генезу (ГНГ) є інфекційні хвороби. Серед інших причин ГНГ можуть бути онкологічні та гематоонкологічні захворювання. Значення рівня кальпротектину у сироватці крові для діагностики системного ЮІА досліджували у багатьох роботах [12]. У дослідженні Frosch (2008) показано, що сироватковий рівень кальпротектину вірогідно зростає у пацієнтів із активним системним ЮІА (до  $14\,920 \pm 4030$  нг/мл) порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи ( $340 \pm 70$  нг/мл). Показ-

**Таблиця 4. Клініко-лабораторні показники у хворих на ЮІА з системним і серонегативним поліартритом**

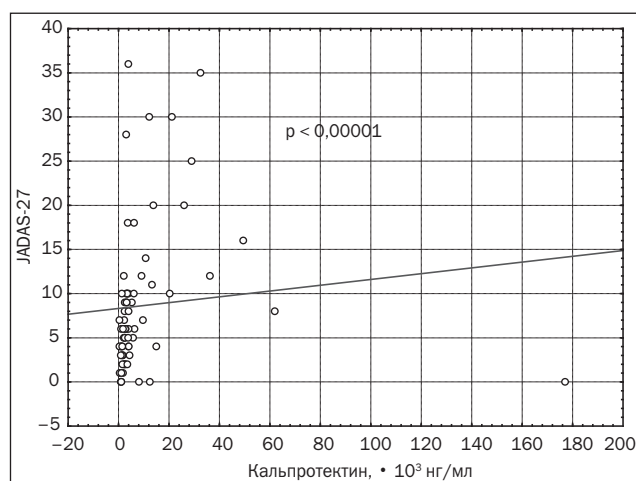
Показник	Група дітей здорового контролю	Група дітей, хворих на системний ЮІА	Група дітей, хворих на поліартрит РФ–
	Медіана (мін. — макс.) [нижн. — верх. кв.]		
Кількість	10	17	12
Стать, чол/жін	4/6	6/11	2/10
Вік початку	–	2,5 (1,0–12,0) [2,5–4,0]	5,5 (2,8–11,0) [3,7–8,3]
Тривалість ЮІА	–	4,0 (0,0–31,0) [0,4–6,0]	1,0 (0,02–6,0) [0,5–3,5]
Кількість артритів	–	2 (0–19) [0–2]	4,5 (0–28) [2–7,5]
JADAS-27	–	10,0 (0,0–35,0) [8,0–20,0]	6,5 (0,0–36,0) [2,8–11,3]
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	–	10,0 (2,0–64,0) [5,0–43,0]	9,0 (3,0–18,0) [5,5–10,0]
С-реактивний білок, мг/л	–	8,0 (6,0–48,0) [6,0–24,0]	6,0 (0,6–12,0) [6,0–6,0]
Лейкоцити, • 10 <sup>9</sup> /л	–	10,0 (4,0–20,0) [6,0–11,5]	8,4 (6,0–17,0) [7,0–10,0]
Кальпротектин, • 10 <sup>3</sup> нг/мл	1,8 (1,0–2,7) [1,5–2,3]	13,8 (3,1–177,0) [5,8–26,0] ** $p = 0,00002$	3,8 (0,4–13,3) [2,3–6,2] * $p = 0,003226$ ** $p = 0,024887$

**Примітки:** \* $p$  — порівняно із сЮІА; \*\* $p$  — порівняно з контролем.

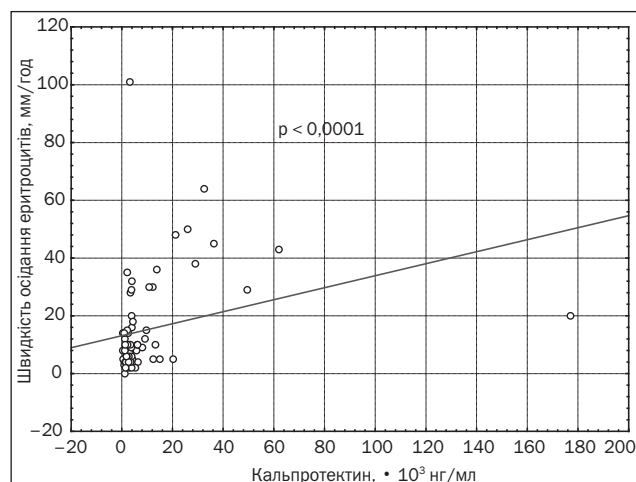
ники MRP8/MRP14 у хворих на гостру лімфобластну лейкемію перебувають у межах  $650 \pm 280$  нг/мл, у пацієнтів із гострою мієлоїдною лейкемією становлять  $840 \pm 940$  нг/мл, а у хворих на NOMID —  $2830 \pm 580$  нг/мл, які є вірогідно нижчими порівняно із хворими на системний артрит [12]. Концентрація MRP8/MRP14 у хворих на системний артрит була вірогідно вищою, ніж у хворих на інфекційні хвороби, незалежно від походження інфекційної патології. Водночас рівень MRP8/MRP14 у хворих на сЮІА був вищим ніж 9200 нг/мл [12]. Ці дослідження демонструють, як можна транслювати отримані результати наукових досягнень для впровадження їх у практичну діяльність з метою диференційної діагностики сЮІА. Результати, отримані у цьому дослідженні, показали вірогідну різницю між групами хворих ЮІА із системним і несистемним перебігом хвороби. У хворих на сЮІА медіана рівня кальпротектину становила 13 800 нг/мл, а у пацієнтів із не-

системним перебігом — 2700 нг/мл. Подібні результати отримані у дослідженні Susan Shenoi (2014), де медіана кальпротектину у хворих на системний ЮІА становила 38 600 мкг/мл, а у пацієнтів із несистемним перебігом — 4700 нг/мл [10]. Вищі рівні кальпротектину у хворих, залучених у дослідження Стенфордського університету, пояснюються тим, що у більшості хворих на сЮІА захворювання було діагностовано вперше. У дослідженні, проведеному у нашій клініці, виявлено найвищий рівень кальпротектину у дітей із вперше діагностованим сЮІА (медіана 13 800 нг/мл; від 3100 до 177 000 нг/мл) (рис. 1). У дослідженні Dirk Holtzinger (2011) найвищі рівні кальпротектину визначалися 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 неактивному періоді сЮІА відповідали показникам здорових дітей із групи контролю (медіана становила 864 нг/мл). У хворих на сЮІА із AID-NET (німецький реєстр пацієнтів із сЮІА) рівень MRP8/MRP14 у момент загострення був вірогідно вищим (медіана 9600 нг/мл; від 100 до 48 610 нг/мл) порівняно з цими пацієнтами у період ремісії хвороби (медіана 2965; від 0 до 45 390 нг/мл) [7].

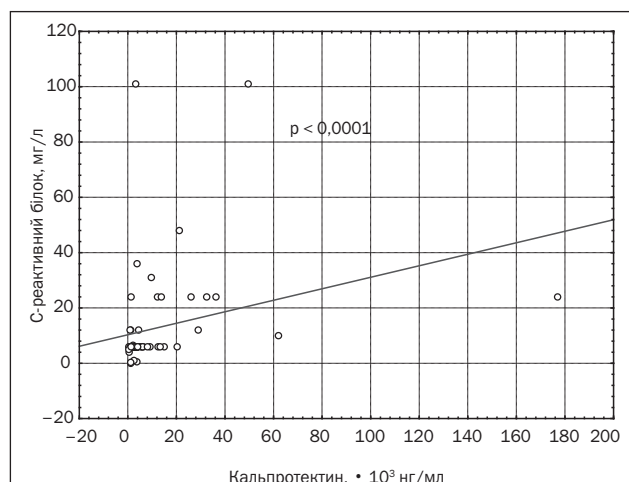
Оскільки рівень MRP8/MRP14 відображає субклінічну активність системного артриту, цей показник можна використовувати для моніторингу за ефективністю лікування, а також як маркер терапевтичної відповіді. Визначення рівня MRP8/MRP14 дає можливість виявляти хворих на системний артрит, які перебувають у стані неактивної хвороби та мають ризик розвитку її загострення [13]. Показано, що у хворих на сЮІА у стані клінічної ремісії хвороби, у яких показники кальпротектину понад 740 нг/мл, виникає загострення хвороби [13]. Дослідження, проведені у нашій клініці, демонструють пряму кореляцію клінічних і лабораторних маркерів активності з рівнем кальпротектину у сироватці крові



**Рисунок 2. Корелятивний зв'язок рівня кальпротектину у сироватці крові з показником активності JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) у хворих на ЮІА ( $p = 0,000009$ ,  $R = 0,501128$ )**



**Рисунок 3. Корелятивний зв'язок рівня кальпротектину у сироватці крові зі швидкістю осідання еритроцитів у хворих на ЮІА ( $p = 0,000079$ ,  $R = 0,450954$ )**



**Рисунок 4. Корелятивний зв'язок рівня кальпротектину у сироватці крові із С-реактивним білком у хворих на ЮІА ( $p = 0,000058$ ,  $R = 0,480845$ )**

хворих на ЮІА, що свідчить про перспективність його застосування як чутливого біомаркера субклінічної активності хвороби.

Отже, перші результати проведених досліджень показують, що визначення сироваткового рівня MRP8/MRP14 допомагає у діагностиці системного ювенільного артриту, що є особливо важливим для дітей із вперше діагностованим ЮІА. Визначення рівня MRP8/MRP14 можна використовувати для моніторингу субклінічної активності системного артриту та ідентифікації хворих із потенційним ризиком розвитку загострення хвороби [1].

Сьогодні визначення рівня MRP8/MRP14 у сироватці крові хворих вважають новим важливим інструментом терапевтичного менеджменту хворих на системний артрит, який допомагає у діагностиці цього варіанта ЮІА та у прийнятті рішення про відміну терапії без наступного ризику загострення хвороби.

## Висновки

1. Рівень кальпротектину у сироватці крові (MRP8/MRP14) (MRP8/14 (S100A8/9)) можна використовувати для підтвердження діагнозу сЮІА і для моніторингу за активністю та ефективністю терапії.

2. Рівень кальпротектину у сироватці крові є найвищим у хворих із вперше діагностованим сЮІА.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Foell D. Methotrexate Withdrawal at 6 vs 12 Months in Juvenile Idiopathic Arthritis in Remission: A Randomized Clinical Trial / Foell D., Wulfraat N., Wedderburn L.R. // *JAMA*. — 2010. — Vol. 303(13). — P. 1266-1273.
2. Foell D., Wittkowski H., Vogl T., Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — № 81(1). — P. 28-37.

3. From bench to bedside and back again: translational research in autoinflammation / Holzinger D., Kessel Ch., Omenetti A., Gattorno M. // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 11. — P. 573-585.

4. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al. // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 390-392.

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

6. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock / Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S. [et al.] // *Nature Medicine*. — 2007. — Vol. 13. — P. 1042-1049.

7. PreS-FINAL-2216: Biomarkers MRP8/14 and S100A12 correspond with flare and remission clinical status in Sojia patients in the AID-NET register / Gohar F., Husmann E., Haas P.J. [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* — 2013. — Vol. 11(Suppl. 2). — P. 206.

8. Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis / Ravelli A., Martini A. // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 767-778.

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

10. Sheno S. Comparison of biomarkers for systemic juvenile idiopathic arthritis / Susan Sheno, Jing-Ni Ou, Chester Ni // *Pediatric Research*. — 2015. — Vol. 78(5). — P. 554-558.

11. Swart J.F. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype / Joost F. Swart, Sytze de Roock, Berent J. Prakken // *Eur. J. Immunol.* — 2016. — Vol. 46. — P. 2068-2077.

12. 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 / Frosch M., Ahlmann M., Vogl T. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 60(3). — P. 883-891.

13. 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 / Holzinger D., Frosch M., Kastrup A. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71. — P. 974-980.

Отримано 19.11.2016 ■

Бойко Я.Е.

Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», г. Львов, Украина

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАЛЬПРОТЕКТИНА (MRP8/MRP14) В КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

**Резюме. Актуальность.** Определение уровней белков S100A8 (псевдоним: MRP8), S100A9 (псевдоним: MRP14) может способствовать ранней диагностике системного артрита у детей. **Целью исследования** было сравнение уровней кальпротектина крови (MRP8/14 (S100A8/9)) у больных с системным, полиартикулярным, негативным с отрицательным ревматоидным фактором (РФ) и олигоартикулярным вариантами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в активном периоде заболевания и исследование связи между уровнем кальпротектина крови (MRP8/14 (S100A8/9)) с клиническими и лабораторными маркерами активности ЮИА. **Результаты.** Показано, что уровень кальпротектина крови был выше у больных с системным течением болезни (медиана 13800 нг/мл) и достоверно отличался от показателей у здоровых детей (медиана 1800 нг/мл,  $p = 0,00002$ ), показателей пациентов с суставными формами ЮИА (медиана 2700 нг/мл,

$p = 0,000008$ ), больных с полиартритом с отрицательным РФ (медиана 3800 нг/мл,  $p = 0,003226$ ) и олигоартритом (медиана 2500 нг/мл,  $p = 0,000009$ ). Самые высокие показатели кальпротектина крови были обнаружены у больных с впервые диагностированным системным ЮИА: медиана составила 32 500 нг/мл (от 13 800 до 177 000 нг/мл). Установлена прямая корреляция кальпротектина крови с показателем активности JADAS-27 ( $p = 0,000009$ ), скорости оседания эритроцитов ( $p = 0,000079$ ) и С-реактивного белка ( $p = 0,000058$ ). **Выводы.** Уровень кальпротектина в крови (MRP8/MRP14) (MRP8/14 (S100A8/9)) является одним из показателей, которые можно использовать для подтверждения диагноза системного ЮИА и для мониторинга активности и эффективности терапии.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; MRP8/MRP14; кальпротектин крови; биомаркеры; цитокины; патогенез

Boiko Ya. Ye.

Municipal Institution of Lviv Regional Council «West-Ukrainian Specialized Children's Medical Center», Lviv, Ukraine

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

#### DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF CALPROTECTIN (MRP8/MRP14) IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Abstract. Introduction.** Determining the levels of S100A8 proteins (alias: MRP8), S100A9 (alias: MRP14) may contribute to early diagnosis of systemic arthritis in children. **The objective of the study** was to compare blood levels of calprotectin (MRP8/14 (S100A8/9)) in patients with systemic, polyarticular, RF-negative and oligoarticular types of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in the active stage of the disease and to investigate the correlation between blood levels of calprotectin (MRP8/14 (S100A8/9)) with clinical and laboratory markers of JIA activity. **Results.** It was shown that calprotectin blood level was higher in patients with systemic course of the disease (median 13,800 ng/ml) and was significantly different from that of healthy children (median 1,800 ng/ml,  $p = 0.00002$ ), indicators of patients with articular forms of JIA (median 2,700 ng/ml,

$p = 0.000008$ ), patients with polyarthritis and negative RF (median 3,800 ng/ml,  $p = 0.003226$ ) and oligoarthritis (median 2,500 ng/ml,  $p = 0.000009$ ). The highest calprotectin levels in the blood were found in patients with newly diagnosed systemic JIA: the median was 32,500 ng/ml (from 13,800 to 177,000 ng/ml). A direct correlation of blood calprotectin was established with the rate of JADAS 27 blood activity ( $p = 0.000009$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $p = 0.000079$ ) and C-reactive protein ( $p = 0.000058$ ). **Conclusions.** Calprotectin level in the blood (MRP8/MRP14) (MRP8/14 (S100A8/9)) is one of the indicators that can be used to confirm the diagnosis of systemic JIA and to monitor the activity and effectiveness of therapy.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; MRP8/MRP14; blood calprotectin; biomarkers; cytokines; pathogenesis