

УДК 616.72-002.77:616.15-018.5-07
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-59-66>

Кальпротектин в плазме крови как новый биомаркер в оценке активности ревматоидного артрита

Королькова А.А.¹, Хижа В.В.², Козлова Д.И.², Маслянский А.Л.¹, Вавилова Т.В.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН)
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Тореза, 44

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить возможность применения и информативность кальпротектина плазмы крови в качестве нового биомаркера для оценки активности ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 113 человек, 79 пациентов с диагнозом РА (основная группа); средний возраст 58 (\pm 11,66) лет, медиана длительности заболевания 10 [6; 15] лет. Группу контроля составили 34 здоровых добровольца; средний возраст 40 (\pm 11,14) лет. У пациентов с РА активность заболевания определялась по индексу DAS28 (Disease Activity Score), а также по клиническому индексу CDAI (Clinical Disease Activity Index). Концентрация кальпротектина в плазме крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные данные сопоставлялись с лабораторными и клиническими параметрами, а также композитными индексами (DAS28, CDAI) активности РА. Для математической обработки данных использовались ранговая корреляция по Спирмену, дискриминантный и ROC-анализы.

Результаты. В группе больных РА содержание кальпротектина в крови было более высоким по сравнению с контрольной группой. Выявлена значимая связь уровня кальпротектина крови со всеми параметрами активности РА. При проведении ROC-анализа диагностическая точность, чувствительность и специфичность уровня кальпротектина в плазме крови были выше для оценки суставного синдрома, а также композитных индексов CDAI и DAS28 в сравнении с содержанием скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). По данным дискриминантного анализа, наиболее информативным оказалось сочетание уровней СОЭ и кальпротектина, для которых вероятность правильной классификации активности РА, согласно индексу DAS28, составила 71%. Для индекса CDAI статистически значимую классификацию давал только кальпротектин с вероятностью 70,5%.

Заключение. Кальпротектин плазмы крови – перспективный лабораторный биомаркер в оценке активности синовита при РА, демонстрирующий более высокую информативность, чем традиционные острофазовые показатели.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность, кальпротектин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Часть лабораторных исследований выполнена за счет гранта РФФИ (проект № 18-515-57001). Авторы не получали гонорар за статью.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 06-19 от 13.05.2019).

✉ Королькова Анастасия Александровна, ana9099588@yandex.ru

Для цитирования: Королькова А.А., Хижа В.В., Козлова Д.И., Маслянский А.Л., Вавилова Т.В. Кальпротектин в плазме крови как новый биомаркер в оценке активности ревматоидного артрита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-59-66>.

Calprotectin in the blood plasma as a new biomarker for assessing the activity of rheumatoid arthritis

Korolkova A.A.¹, Khizha V.V.², Kozlova D.I.², Maslyanskiy A.L.¹, Vavilova T.V.¹

¹ *Almazov National Medical Research Center*

2, Akkuratova Str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

² *I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences*

44, Toreza Str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the potential use and information value of calprotectin in the blood plasma as a new biomarker for determining the activity of rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 113 people. The treatment group consisted of 79 patients diagnosed with RA; the average age was 58 (\pm 11.66) years, the median duration of the disease was 10 [6; 15] years. The control group encompassed 34 healthy volunteers; the average age was 40 (\pm 11.14) years. RA activity was determined according to the Disease Activity Score (DAS) 28 and the Clinical Disease Activity Index (CDAI). The concentration of calprotectin in the blood plasma was determined by the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The obtained results were compared with laboratory and clinical parameters, as well as with composite indices (DAS28, CDAI) of RA activity. For mathematical data processing, Spearman's rank correlation coefficient, linear discriminant analysis, and ROC analysis were used.

Results. In the group of patients with RA, the level of calprotectin in the blood was higher than in the control group. A statistically significant relationship was revealed between the level of calprotectin in the blood and all standard parameters of RA activity. The ROC analysis showed that the sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy in assessing articular syndrome, as well as moderate and high RA activity according to the composite indices DAS28 and CDAI were higher for calprotectin than for erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The linear discriminant analysis showed that a combination of ESR and calprotectin levels was the most informative; following it, the probability of correct classification of RA activity, according to the DAS28 index, was 71%. For the CDAI index, only one marker, calprotectin, resulted in a statistically significant classification with a probability of 70.5 %.

Conclusion. Calprotectin in the blood plasma is a promising laboratory biomarker for assessing synovitis activity in RA demonstrating higher accuracy, sensitivity, and specificity than traditional acute-phase reactants.

Keywords: rheumatoid arthritis, activity, calprotectin

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 18-515-57001).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 06-19 of 13.05.2019).

For citation: Korolkova A.A., Khizha V.V., Kozlova D., Maslyanskiy A.L., Vavilova T.V. Calprotectin in blood plasma as a new biomarker in assessing the activity of rheumatoid arthritis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):59–66. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-59-66>.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным аутоиммунным системным заболеванием человека, при котором основной мишенью воспалительного процесса являются периферические суставы с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений. В настоящее время определение активности РА остается важной клинической задачей и представляет собой трудоемкий и длительный процесс [1]. Для определения активности РА используется оценка ряда клинических и лабораторных параметров, включающих в себя число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ), а также субъективные оценки пациента (общая оценка заболевания пациентом (ООЗП), визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли) и врача (общая оценка заболевания врачом (ООЗВ)) [2, 3].

Поскольку по отдельности эти параметры в полной мере не отражают активность РА, в настоящее время широко применяются композитные индексы оценки активности заболевания, такие как DAS28 (Disease Activity Score) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Однако проведенные исследования показывают, что использование индексов не всегда позволяет достоверно определить активность болезни. У части пациентов с РА, которые находятся в ремиссии, согласно исследуемым композитным индексам, тем не менее, отмечается рентгенологическое прогрессирование заболевания [4, 5]. Информативность традиционных острофазовых маркеров активности заболевания недостаточна, а все комбинированные индексы трудоемки и имеют определенную долю субъективизма, что делает актуальным поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров, точно отражающих иммуновоспалительный процесс в суставах.

Кальпротектин – это гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из двух субъединиц (S100A8/S100A9), связанных с кальцием/цинком 36 кДа. В настоящее время этот маркер используется в гастроэнтерологии для оценки воспалительной инфильтрации в кишечнике при воспалительных заболеваниях [6]. Известно, что данный биомаркер является алармином, обладающим провоспалительными свойствами [7]. Данные проводимых ранее исследований относительно нового биомаркера предполагают, что он может быть достаточно эффективен в оценке активности РА [8–15].

Цель настоящего исследования – изучение возможности применения и информативности

кальпротектина плазмы крови в качестве нового биомаркера в оценке активности ревматоидного артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 113 человек, 79 пациентов с диагнозом РА (основная группа) и 34 здоровых добровольца (группа контроля). Критерием включения в исследование было соответствие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. для пациентов с РА любой степени активности заболевания вне зависимости от выбранного режима терапии [16]. Критериями исключения во всех группах являлись: отказ пациента от участия в исследовании; наличие активной инфекции; наличие онкологических заболеваний в период включения в исследование; наличие других аутоиммунных заболеваний, кроме вторичного синдрома Шегрена; наличие хронических неинфекционных заболеваний в стадии декомпенсации; беременность и период лактации.

При поступлении всем пациентам была проведена оценка суставного синдрома: подсчет ЧБС и ЧПС, оценка активности своего заболевания пациентом и врачом (ВАШ, ООЗП, ООЗВ). Оценка активности РА рассчитывалась по композитным индексам DAS28-СОЭ и CDAI. Лабораторная оценка включала в себя исследование показателей острофазовых показателей СОЭ и СРБ, а также ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП). Содержание кальпротектина в плазме крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Набор реагентов для проведения анализа был разработан сотрудниками ИЭФБ РАН. В состав набора входили антитела к исследуемому белку, наработанные в организме крыс и конъюгированные с биотином. Исследование ELISA проводилось в соответствии со стандартными протоколами на мультимодальном ридере CLARIOstar Plus (BMG LABTECH, Германия).

Патология органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляется у 13–62% больных, страдающих РА, и занимает важное место среди внесуставных проявлений этого заболевания. Сочетанное поражение ЖКТ у больных РА может существенно влиять на концентрации не только фекального, но и кальпротектина плазмы крови. Ввиду чего у всех пациентов, принимающих участие в данном исследовании, проводился подробный сбор жалоб и анамнеза со стороны патологии органов ЖКТ, оценивалось наличие симптомов кишечных и внекишечных проявлений возможных воспалительных заболеваний

кишечника. Всем пациентам с РА, принимающим участие в данном исследовании за период госпитализации, проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) в рамках стационарного обследования. Проведение фиброколоноскопии (ФКС) не являлось обязательным условием для участия пациентов в данном исследовании при отсутствии показаний к проведению процедуры.

Полученные результаты анализировались с помощью программного обеспечения Prism 8.0 и Statistica 12.0. Проводилась оценка распределения на нормальность. При отсутствии нормального распределения применялся *U*-критерий Манна – Уитни, ранговая корреляция по Спирмену. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Проводился ROC-анализ: рассчитывались площадь под кривой, чувствительность, специфичность и диагностическая точность маркера. Для определения различий между новым биомаркером и острофазовыми показателями применялся дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст у пациентов с РА составил $58 \pm 11,66$ лет, 11 мужчин и 68 женщин; группа контроля включала 15 мужчин и 19 женщин в возрасте $40 \pm 11,14$ лет. Демографические характеристики групп статистически не различались. В группе пациентов с РА медиана длительности заболевания составила 10 [6; 15] лет. Из них 68 человек (86%) имели положительные АЦЦП, а 66 пациентов (83,5%) – положительный РФ. Также пациенты основной группы были распределены по степени активности РА согласно исследуемым индексам (DAS28, CDAI). Клиническая характеристика пациентов с РА и лабораторные данные обследованных групп представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Клинико-лабораторные и демографические данные пациентов основной группы	
Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm SD$	$58 (\pm 11,66)$
Длительность заболевания, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	10 [6; 15]
Соотношение мужчины/женщины, n	11/68
ЧБС, $Me [Q_1; Q_3]$	10 [6; 18]
ЧПС, $Me [Q_1; Q_3]$	4 [2; 6]
ВАШ, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$	5 [4; 6,5]
Индекс DAS28, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$	5,1 [4,38; 6,11]
Активность по DAS28 СОЭ, n (%):	
ремиссия	5 (6,3)
низкая	4 (5)
умеренная	29 (36,8)
высокая	41 (51,9)
Активность по CDAI, $Me [Q_1; Q_3]$:	
ремиссия	4 (5,06)

Окончание табл. 1

Показатель	Значение
низкая	4 (5,06)
умеренная	30 (37,97)
высокая	41 (51,89)
Рентгенологическая стадия заболевания по Steinbrocker, n :	
I	2
II	33
III	25
IV	19

Таблица 2

Сравнение уровня острофазовых показателей у пациентов исследуемых групп, $Me [Q_1; Q_3]$			
Показатель	Группа контроля	Пациенты с РА	p
СОЭ, мм/ч	9 [5,5; 12,5]	29 [18; 51]	$<0,05$
СРБ, мг/л	2 [1,2; 2,1]	7,9 [2,5; 17,5]	$<0,005$

У больных РА содержание кальпротектина было значимо повышено по сравнению с группой контроля (рис. 1). Различия концентраций биомаркера в обеих группах были высоко статистически значимы по данным теста Манна – Уитни ($p < 0,0001$). Представляет интерес, что в диапазон значений уровня кальпротектина в основной группе показатели не укладываются у четырех пациентов. При детальном анализе этих выбросов выявлено, что данные пациенты имели ремиссию РА. Это характеризовалось более низким содержанием кальпротектина в плазме крови.

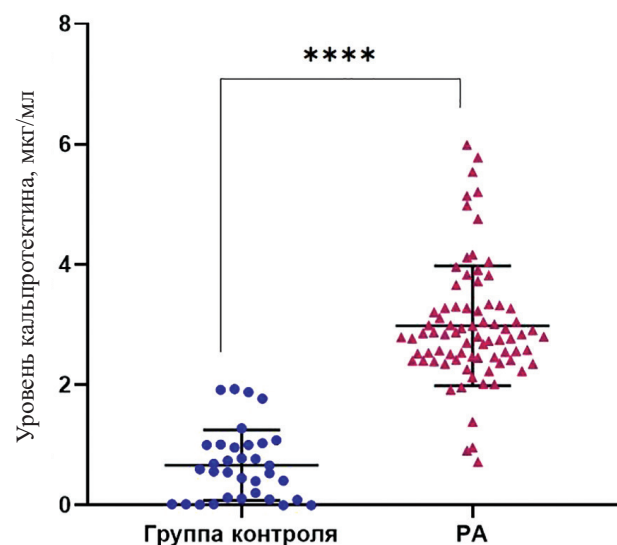


Рис. 1. Сравнение концентрации кальпротектина в крови между пациентами с ревматоидным артритом и контрольной группой. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, $p < 0,0001$ (****)

При проведении ранговой корреляции по Спирмену выявлено, что содержание кальпротектина в плазме крови статистически значимо коррелировало со всеми доменами активности РА. Однако сильнее

зависимость нового биомаркера была с суставным элементом, а также композитными индексами по сравнению с традиционными острофазовыми марке-

рами, для которых корреляция с указанными параметрами была слабее либо менее значимой. Коэффициенты ранговой корреляции представлены в табл. 3.

Таблица 3

Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену для кальпротектина и острофазовых показателей с клиническими данными, ВАШ, а также индексом DAS28 и CDAI								
Показатель	Кальпротектин	СОЭ	СРБ	ЧБС	ЧПС	ВАШ	CDAI	DAS28
Кальпротектин	–	0,316*	0,198	0,441*	0,227*	0,310*	0,419*	0,494*
СОЭ	0,316*	–	0,651*	0,143	0,124	0,282*	0,236*	0,597*
СРБ	0,198	0,651*	–	0,078	0,113	0,191	0,158	0,443*
ЧБС	0,441*	0,143	0,072	–	0,559*	0,414*	0,838*	0,702*
ЧПС	0,227*	0,125	0,113	0,559*	–	0,324*	0,715*	0,639*
ВАШ	0,310*	0,282*	0,191	0,414*	0,324*	–	0,582*	0,597*
CDAI	0,419*	0,236*	0,158	0,838*	0,715*	0,582*	–	0,875*
DAS28	0,494*	0,597*	0,443*	0,702*	0,637*	0,597*	0,875*	–

* значения с $p < 0,05$.

Так как индекс DAS28 состоит из трех основных доменов, включая один из острофазовых маркеров (СОЭ/СРБ), при проведении последующих статистических тестов мы использовали индекс активности CDAI, который включает только два домена, исключая лабораторные показатели, которые могли бы повлиять на результаты тестов. Для выполнения ROC-анализа пациенты с РА были разделены на две группы в зависимости от суставного синдрома. Первую группу составили пациенты, которые имели ЧБС ≤ 8 , ЧПС ≤ 1 . Во вторую группу вошли пациенты, которые имели ЧБС > 8 , ЧПС > 1 . Графики ROC-кривых приведены на рис. 2, 3. По результатам теста в оценке числа болезненных суставов наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также диагностической точностью обладал кальпротектин, при этом СОЭ и СРБ характеризовались худшими параметрами (рис. 2, а). Уровень кальпротектина с более высокой диагностической точностью, чувствительностью и специфичностью отражал взаимосвязь с ЧПС в сравнении с СОЭ и СРБ (рис. 2, б). Информационные характеристики теста приведены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели ROC-анализа для кальпротектина в сравнении с острофазовыми показателями в оценке суставного синдрома						
Показатель	Кальпротектин		СОЭ		СРБ	
	ЧБС	ЧПС	ЧБС	ЧПС	ЧБС	ЧПС
Пороговое значение	2,78	2,55	19,5	21	9,8	6
Чувствительность	71,11	72,13	75,56	67,21	48,89	59,02
Специфичность	70,59	61,11	41,18	50,00	70,59	61,11
Диагностическая точность	70,85	66,62	58,37	58,6	59,74	60,06
Площадь под ROC-кривой	0,73	0,63	0,57	0,51	0,52	0,51
LB	0,61	0,47	0,44	0,34	0,39	0,35
UB	0,84	0,79	0,70	0,68	0,65	0,68
p	0,0005	0,0868	0,2894	0,9162	0,8083	0,8562

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов. LB – нижняя и UB – верхняя границы 95%-го доверительного интервала

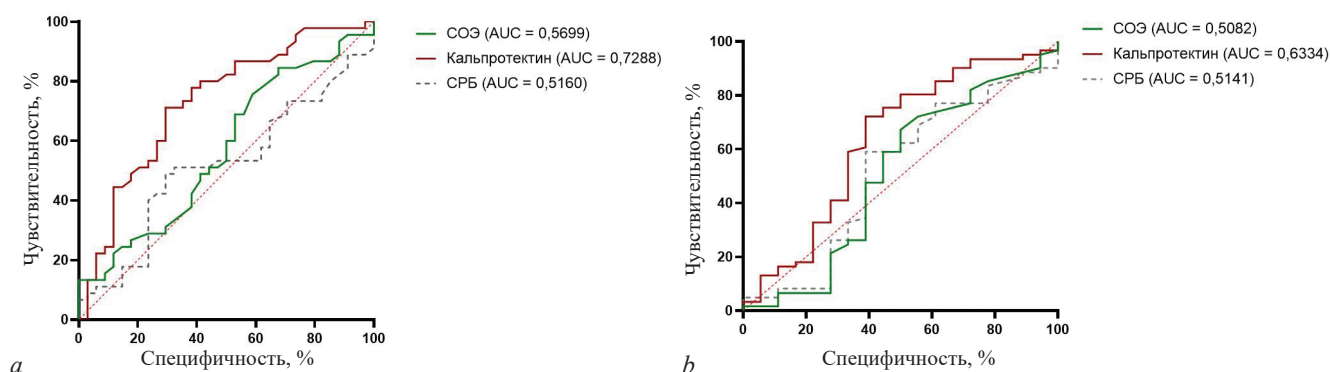


Рис. 2. ROC-кривые взаимосвязи лабораторных маркеров активности ревматоидного артрита: а – с числом болезненных суставов; б – с числом припухших суставов

При определении взаимосвязи между исследуемыми маркерами и ВАШ, различий между показателями для кальпротектина ($AUC = 0,63$, $p = 0,16$), СОЭ ($AUC = 0,64$, $p = 0,14$) и СРБ ($AUC = 0,56$, $p = 0,57$) не было, но полученные значения оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Проведен ROC-анализ для оценки взаимосвязи всех маркеров со степенью активности РА, определенной по клиническому индексу CDAI. Учитывая преобладание пациентов с умеренной и высокой степенью активности РА, мы объединили ремиссию, низкую активность и умеренную в одну группу ($CDAI < 22$) против пациентов с высокой активностью РА ($CDAI > 22$). По результатам анализа выявлено, что уровни кальпротектина имели более высокие значения диагностической точности, чувствительности и специфичности ($ACC = 73,04$) в сравнении с СОЭ ($ACC = 65,82$) и СРБ ($ACC = 61,32$) (рис. 3).

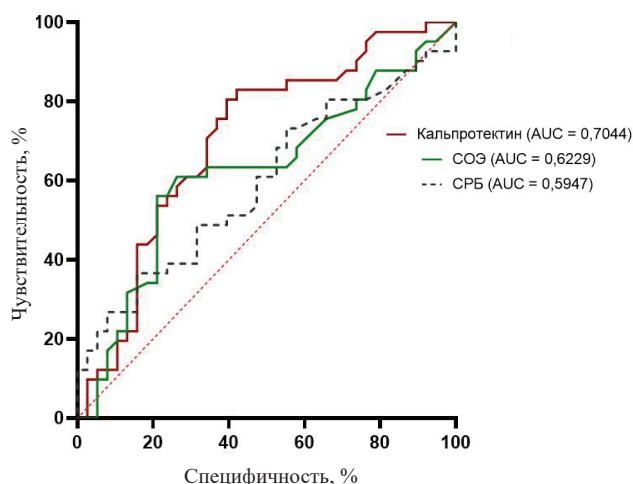


Рис. 3. ROC-кривые для всех маркеров в зависимости от степени активности заболевания согласно индексу CDAI (> 22)

Таким образом, по данным ROC-анализа, чувствительность, специфичность, а также диагностическая точность для кальпротектина были выше в оценке суставного синдрома, а также активности РА по клиническому индексу CDAI, чем для традиционных острофазовых маркеров.

При проведении дискриминантного анализа пациенты в ремиссии и с низкой активностью РА, согласно индексам DAS28 и CDAI, были объединены в одну группу. По результатам теста выявлено, что из всех показателей содержание только СОЭ и кальпротектина образовывали информативное сочетание, но хорошая классификация была получена для их логарифмов. Сочетание дискриминантных функций по двум самым информативным вариантам с их

логарифмами давали вероятность правильной классификации активности РА, согласно индексу DAS28, 71%. Для индекса CDAI статистически значимую классификацию давал только кальпротектин с вероятностью 70,5% соответственно.

Таким образом, при многомерном статистическом анализе данных относительно содержания нового биомаркера для оценки активности РА, диагностическая информативность кальпротектина не только не уступала традиционно применяемым острофазовым показателям, но и демонстрировала лучшие результаты.

По результатам ФГДС, 38% пациентов с РА имели эндоскопические признаки хронического гастрита без признаков активного воспаления. У 21% пациентов визуализировалась язвенная болезнь желудка, а у 8% — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК). У 1% основной группы, по данным ФГДС, были выявлены эпителиальные полипы желудка, не имеющие признаков атипии по результатам последующего гистологического исследования. Остальные 32% пациентов не имели признаков поражения желудка и начальных отделов ДПК по данным ФГДС. Ни у одного пациента из исследуемых за период госпитализации в ревматологическое отделение не были определены показания к проведению ФКС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были выявлены статистически значимые различия содержания кальпротектина у пациентов с РА и здоровых лиц, так как кальпротектин является провоспалительным цитокином, участвующим в развитии иммуновоспалительного процесса при РА. Кальпротектин играет важную роль в воспалении, так как взаимодействует с рецепторами врожденного иммунитета, ввиду чего он был идентифицирован как маркер, связанный с РА [8, 9].

В нашем исследовании уровень кальпротектина коррелировал со степенью активности РА, но особенно тесные взаимосвязи прослеживались с суставным доменом композитных индексов в сравнении с СОЭ и СРБ. Наши данные соотносятся с данными литературы, где при изучении локальной и системной продукции кальпротектина отмечалась статистически значимая корреляция содержания маркера с интенсивностью локального воспалительного процесса, а также клиническими параметрами активности РА [10–15]. Метаанализ, проведенный S.-C. Вае и соавт., также показал, что содержание кальпротектина в сыворотке крови и синовиальной жидкости коррелировало с активностью РА [11]. В исследованиях Н.В. Наммер и соавт. и J. Hurnakova и соавт.

указывается, что концентрация кальпротектина в сыворотке, по данным ультразвукового исследования, коррелировала с синовитом, которые не коррелировали с уровнями СОЭ и СРБ у пациентов с РА [12, 13]. Действительно, в отличие от СРБ, кальпротектин продуцируется локально и не вырабатывается гепатоцитами в ответ на стимуляцию воспалительными цитокинами, что делает его более информативным и надежным [7–9, 15].

Согласно проводимым клинико-лабораторным сопоставлениям данных при выполнении ROC-анализа, уровень нового биомаркера демонстрировал лучшие показатели в оценке суставного синдрома, а также умеренной и высокой степени активности заболевания согласно индексу CDAI. По результатам крупного исследования SONAR отмечено, что концентрация кальпротектина в сыворотке крови была связана с ЧПС, а также с индексом CDAI. Содержание биомаркера статистически различалось у пациентов с разной степенью активности, согласно индексу DAS28, что слабо коррелировало с СРБ. Многомерный анализ показал, что кальпротектин был независимо связан с ультразвуковыми параметрами синовита, в отличие от СРБ.

По данным ROC-анализа, кальпротектин оказался более точным маркером в оценке активности РА, согласно индексу DAS28, в отличие от СРБ, с площадью под кривой 0,8 и 0,71 [14]. Таким образом, авторы исследования предполагают, что уровни кальпротектина в сыворотке крови точно отражают степень локального воспаления. Данные наблюдения подтверждены проспективным исследованием, по результатам которого была выявлена связь между содержанием кальпротектина в сыворотке крови и активностью РА, согласно индексу DAS28, у пациентов с нормальным уровнем СРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальпротектин плазмы крови – новый лабораторный биомаркер в оценке активности синовита при РА, так как является более информативным, чувствительным и специфичным показателем активности заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. T2T Expert committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(4):631–637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919.
- Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism.* 2003;49:214–224. DOI: 10.1002/art.11407.
- Prevo M.L., van 't Hof M.A., Kuper H.H., van Leeuwen M.A., van de Putte L.B., van Riel P.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–48. DOI: 10.1002/art.1780380107. PMID: 7818570.
- De Jong P.H., Hazes J.M., van Zeben D., van der Lubbe P.A., de Jager M.H., de Sonnaville P.B. et al. Treatment decisions and related costs differ significantly depending on the choice of a disease activity index in RA, according to 1987 and 2010 classification criteria. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1269–1277. DOI: 10.1093/rheumatology/kes008.
- Marks J.L., Holroyd C.R., Dimitrov B.D., Armstrong R.D., Calogeras A., Cooper C. et al. Does combined clinical and ultrasound assessment allow selection of individuals with rheumatoid arthritis for sustained reduction of anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015;67(6):746–753. DOI: 10.1002/acr.22552.
- Miranda-García P., Chaparro M., Gisbert J.P. Correlation between serological biomarkers and endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2016;39(8):508–515. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.01.015.
- Korndörfer I.P., Brueckner F., Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)₂ heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J. Mol. Biol.* 2007;370(5):887–898. DOI: 10.1016/j.jmb.2007.04.065.
- Romand X., Bernardy C., Nguyen M.V.C., Courtier A., Trocme C., Clapasson M. et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):691–698. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.01.003.
- Lee D.G., Woo J.W., Kwok S.K., Cho M.L., Park S.H. MRP8 promotes Th17 differentiation via upregulation of IL-6 production by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Exp. Mol. Med.* 2013;45(4):20. DOI: 10.1038/emm.2013.39.
- Abildtrup M., Kingsley G.H., Scott D.L. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J. Rheumatol.* 2015;42(5):760–770. DOI: 10.3899/jrheum.140628.
- Bae S.C., Lee Y.H. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: a meta-analysis. *Postgrad. Med.* 2017;129(5):531–537. DOI: 10.1080/00325481.2017.131972.
- Hurnakova J., Zavada J., Hanova P., Hulejova H., Klein M., Mann H. et al. Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17(1):252. DOI: 10.1186/s13075-015-0764-5.
- Jarlborg M., Courvoisier D.S., Lamacchia C., Martinez Prat L., Mahler M., Bentow C. et al. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management (SCQM) registry. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22(1):105. DOI: 10.1186/s13075-020-02190-3.

14. Hammer H.B., Ødegård S., Syversen S.W., Landewé R., van der Heijde D., Uhlig T. et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(1):150–154. DOI: 10.1136/ard.2008.103739.
15. Bach M., Moon J., Moore R., Pan T., Nelson J.L., Lood C. A neutrophil activation biomarker panel in prognosis and monitoring of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):47–56. DOI: 10.1002/art.41062.
16. Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–1049. DOI: 10.1002/art.1780290816.

Вклад авторов

Королькова А.А. – формирование базы данных, анализ и интерпретация полученных результатов, написание и подготовка текста статьи. Хижа В.В. – проведение лабораторных исследований, формирование базы данных. Козлова Д.И. – организация проведения лабораторных исследований, формирование базы данных, их анализ и интерпретация. Маслянский А.Л. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Вавилова Т.В. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Королькова Анастасия Александровна – врач-ревматолог, аспирант, кафедра внутренних болезней, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, ana9099588@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2159-1685>

Хижа Виталий Валентинович – аспирант, ИЭФБ РАН, г. Санкт-Петербург, khizhaspb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4967-472X>

Козлова Дарья Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ИЭФБ РАН, г. Санкт-Петербург, di.kozlova.official@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1767-2754>

Маслянский Алексей Леонидович – д-р мед. наук, доцент, врач-ревматолог, зав. НИЛ ревматологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, esc_4@mail.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, за. лабораторией медицины и генетики, НМИЦ им. В.А. Алмазова, гл. внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа, г. Санкт-Петербург, vtv.lab.spb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>

✉ **Королькова Анастасия Александровна**, ana9099588@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.04.2021;
одобрена после рецензирования 09.08.2021;
принята к публикации 05.10.2021