Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях

Авдеева А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева; **9056249400@mail.ru**

Contact: Anastasia Avdeeva; **9056249400@mail.ru**

Поступила 06.06.18

Авдеева А.С. –
научный сотрудник
лаборатории стандартизации
терапии ревматических заболеваний
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
канд. мед. наук,
научный руководитель –
академик РАН Е.Л. Насонов

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100, состоит из двух белковых кальций-связывающих молекул, S100A8 и S100A9 (MRP8/14, кальгранулин A/B). MRP8/14 – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, оказывающий провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствующий развитию воспалительного процесса *in vivo*; он является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибиция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток.

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. При ревматоидном артрите (РА) КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. В ряде работ продемонстрированы роль КП в мониторинге активности РА, выявление субклинического воспаления и прогнозирование обострений заболевания. КП имеет важное значение в мониторинге эффективности терапии РА базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Значение КП при спондилоартритах (СпА) неоднозначно: с одной стороны, данный маркер высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со СпА и коррелирует с уровнем острофазовых показателей, с другой – его корреляция с индексами активности заболевания весьма противоречива и требует дальнейшего уточнения.

В целом, КП является перспективным лабораторным маркером, имеющим важное клиническое значение.

Ключевые слова: кальпротектин; ревматоидный артрит; спондилоартриты; активность заболевания; эффективность терапии.

Для ссылки: Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):494-499.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CALPROTECTIN IN RHEUMATIC DISEASES

Avdeeva A.S.

Calprotectin (CP) belongs to the S100 leukocyte protein family, consists of two calcium-binding protein molecules, S100A8 and S100A9 (MRP8/14, calgranulin A/B). MRP8/14 is the main intracellular protein of neutrophil granulocytes and monocytes, which exerts a proinflammatory effect on phagocytes, endothelial cells *in vitro* and favors the development of the inflammatory process *in vivo*; it is an important mediator of many regulatory functions, such as chemotaxis; activation of neutrophil degranulation and phagocytosis; inhibition of immunoglobulin synthesis, cell proliferation and differentiation.

CP is currently considered as a potential acute-phase marker in many inflammatory and autoimmune diseases. In rheumatoid arthritis (RA), CP maintains chronic inflammation, by activating the endothelium and increasing the migration of neutrophils into the inflamed synovial fluid. A number of studies have demonstrated the role of CP in monitoring RA activity, detecting subclinical inflammation, and predicting disease exacerbations. CP is of great importance in monitoring the efficiency of RA therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents. The value of CP in spondyloarthritis (SpA) is ambiguous: on the one hand, this marker is highly expressed in the synovial tissue of patients with SpA and correlates with the level of acute-phase reactants; on the other hand, its correlation with disease activity indices is very contradictory and requires further clarification.

By and large, CP is a promising laboratory marker of great clinical significance.

Keywords: calprotectin; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; disease activity; efficiency of therapy.

For reference: Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):494-499 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-494-499

Кальпротектин (КП) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. Это нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул – S100A8 и S100A9 (MRP8/14, кальгранулин A/B), кодируемых геном, расположенным на хромосоме 1q21 [1]. КП содержит цинк-связывающие домены, благодаря чему обладает антимикробной активностью. MRP8/14 – основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, в цитозоле которых его содержание составляет 40–60% от общего количества протеинов; он практически отсутствует в цитоплазме лимфоцитов. КП является эногенным лигандом toll-подобного рецептора 4 (TLR4); оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [1–8]; является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибиция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [4–6].

Наряду с его классической ролью в качестве эндогенного активатора врожденного иммунитета, КП может являться связующим звеном между воспалением и адаптивным иммунным ответом [1]. При активации антигенпрезентирующих клеток (АПК) КП способствует индукции аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитов [3]. КП оказывает роль костимуляции при взаимодействии CD40/CD40-лиганд, что приводит к потере толерантности Т-лимфоцитов [3]. На животной модели у мышей было продемонстрировано, что отсутствие S100A8 и S100A9 приводило к сокращению продукции интерлейкина 17 (ИЛ17) аутореактивными CD8+ Т-лимфоцитами, а также к более низкому синтезу аутоантител [3]. В дополнение к его провоспалительной активности, КП также выполняет функцию регулирования в адаптивной иммунной системе. Сверхэкспрессия КП в дендритных клетках связана с нарушением Т-клеточной пролиферации [9]. Исследование, проведенное L. Chih-Ru и соавт. [10], показало, что КП может выполнять роль эндогенного лиганда CD69, экспрессирующегося на регуляторных Т-клетках, взаимодействие с которым приводит к уменьшению дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. Кроме того, КП регулирует продукцию цитокинов, в основном трансформирующего фактора роста β, обладающего антивоспалительным эффектом [10].

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазовый маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP8/14 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых и ряде других заболеваний [1, 11–13].

Кальпротектин и ревматоидный артрит

КП поддерживает хроническое воспаление, активируя эндотелий и усиливая миграцию нейтрофилов в воспаленную синовию. На экспериментальных моделях артрита был выявлен существенный вклад MRP8/14 в развитие синовиального воспаления и лейкоцитарной инфильтрации [1, 5]. Большинство исследований указывают на повышенный уровень КП в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА), по сравнению с больными остеоартритом [5, 6]. Учитывая низкую молекулярную массу молекулы КП (36,5 кДа), она может легко диффундировать из мест воспаления и определяться в периферическом кровотоке, однако период полураспада КП в плазме составляет в среднем около 5 ч. Предполагается, что MRP8/14 является потенциально более чувствительным биомаркером активности заболевания при ревматических заболеваниях, чем классические острофазовые показатели, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ), поскольку он непосредственно отражает воспаление в синовиальной оболочке [14].

Взаимосвязь кальпротектина с активностью заболевания

В ряде работ продемонстрирована роль КП в мониторинге активности РА, выявлении субклинического воспаления и прогнозировании обострений заболевания [15–17]. M.K. Jonsson и соавт. [18, 19] проанализировали взаимосвязь уровня КП с СОЭ, концентрацией СРБ, а также клиническими и ультразвуковыми (УЗ-) показателями активности воспаления. В анализ было включено 230 пациентов с ранним РА, не получавших предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП; данные исследования ARCTIC); 61% составляли женщины, в возрасте 50,9±13,7 года с умеренной активностью заболевания. Исходный уровень КП составил 1045 (567–2235) мкг/л и достоверно снижался на фоне терапии: 485 (296–805) к 12-му месяцу лечения. Выявлялась достоверная корреляция между уровнем КП и СОЭ (r=0,51), концентрацией СРБ (r=0,66), а также клиническими и УЗ-показателями активности заболевания (показателями серой шкалы и энергетического допплера) исходно и через 12 мес. Отмечалась достоверная разница в уровне КП в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии по SDAI и УЗ-ремиссии на фоне терапии ($p<0,05$). По данным многофакторного анализа, КП являлся независимым фактором рентгенологического прогрессирования через 2 года наблюдения. Сходные данные о важной роли КП в мониторинге активности заболевания были получены A. Soliman и соавт. [20] при изучении уровня данного показателя у 32 пациентов с раним РА. Исходный уровень КП в сыворотках пациентов был достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами (3057±1527 и 1268±511 нг/л соответственно) и снижался но фоне терапии ($p<0,05$). Отмечалась положительная корреляция уровня КП с СОЭ (r=0,646), СРБ (r=0,5), DAS28 (r=0,61), показателями серой шкалы (r=0,73). По данным ROC-анализа было продемонстрировано, что уровень КП >1310 нг/л является чувствительным маркером активности заболевания (AUC 0,513). J. Inciarte-Mundo и соавт. [21] при анализе уровня КП в группе из 87 пациентов с РА, получающих различные ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα), продемонстрировали достоверную разницу в уровне КП между группами пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания, а также обратную взаимосвязь с уровнем лекарственного препарата в периферическом кровотоке. В другом исследовании J. Inciarte-Mundo и соавт. [22] анализировалась взаимосвязь между уровнем КП, СОЭ, СРБ и показателями активности заболевания у 33 пациентов с РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ). Были получены сходные данные о более высоком уровне КП в сыворотках

пациентов с РА, а также более выраженная корреляция уровня КП с показателями активности заболевания, по сравнению с СРБ и СОЭ. H. Hammer и соавт. [23] также была установлена корреляция данного биомаркера с активностью заболевания и его важная роль в качестве независимого предиктора рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах [23]. Таким образом, определение уровня КП может быть полезно для оценки активности заболевания на ранних стадиях РА.

Роль кальпротектина в оценке эффективности терапии

В работе I. Choi и соавт. [24] была изучена роль КП в мониторинге эффективности терапии различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и прогнозировании ее результатов. В исследование было включено 170 пациентов с РА, получавших ритуксимаб (РТМ; n=24), инфликсимаб (n=60) и адалимумаб (n=86). Исходный уровень MRP8/14 был достоверно выше в группе пациентов, «ответивших» на терапию, независимо от используемого лекарственного препарата. По данным логистического регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень MRP8/14 >1665 нг/мл ассоциировались с ответом на терапию РТМ через 24 нед лечения [отношение шансов (ОШ) 55; p=0,002]. При сравнении прогностической ценности клинических параметров (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов, DAS28), лабораторных биомаркеров (СОЭ, СРБ, позитивность по ревматоидному фактору – РФ – и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП) уровень MRP8/14 оказался единственным независимым предиктором эффективности терапии РТМ (ОШ 210,21; p=0,002). В этой же когорте пациентов S. Nair и соавт. [25] была выявлена взаимосвязь между исходно более высоким уровнем MRP8/14, DAS28 и ответом на терапии РТМ через 24 нед после первой инфузии препарата. Интересные данные были получены I. Choi и соавт. [26] при анализе уровня MRP8/14 в группе из 139 пациентов с РА, на фоне терапии ингибиторами ФНОα и РТМ. Проанализировав стандартизованную медиану ответа (отношение изменения уровня ко времени), авторы пришли к выводу о целесообразности мониторирования уровня MRP8/14 для прогнозирования эффективности терапии РА. L. Tweehuysen и соавт. [27] оценили роль КП в прогнозировании эффективности терапии различными ингибиторами ФНОα (n=125). «Ответившие» на терапию показали более высокие исходные уровни КП по сравнению с «не ответившими» на лечение: 985 и 645 нг/мл соответственно (p=0,04). Клиническое значение динамики концентрации КП изучено также в рамках исследования ЭТАЛОН [28], в группе из пациентов с РА, получавших терапию этанерцептом (ЭТЦ). Отмечена достоверная корреляция между концентрацией КП и СОЭ, уровнем СРБ, ЧПС, индексом DAS28. На фоне терапии ЭТЦ установлено статистически значимое снижение концентрации КП через 12 и 25 нед по сравнению с исходным (p<0,0001), особенно у пациентов, достигших 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR50 и ACR70). Однако исходный уровень КП не позволял прогнозировать эффективность терапии ЭТЦ. H. Moncrieffe и соавт. [29] проанализировали информативность определения КП для прогнозирования эффективности терапии метотрексатом (МТ) в группе из 87 пациентов с ювенильным РА (ЮРА). Авторы выявили достоверную взаимосвязь между эффективностью терапии МТ и более высоким исходным уровнем КП в сыворотке крови. При проведении многофакторного анализа уровень КП >3000 нг/мл ассоциировался с достижением ACR50 [ОШ 16,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,00–129,3], в отличие от других изучаемых параметров (СРБ, СОЭ уровни ИЛ2, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ18 и ФНОα). Противоположные данные были получены S. Smith и соавт. [30], проанализировавшими взаимосвязь между уровнем S100A9 и эффективностью терапии ЭТЦ в группе из 236 пациентов с РА. При проведении логистического регрессионного анализа авторы не выявили взаимосвязи между эффективностью терапии и уровнем S100A9 в сыворотке крови (p>0,05).

Учитывая, что КП является внутриклеточным белком, содержащимся в нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах, A. Obry и соавт. [31] изучили его содержание в мононуклеарах периферической крови, а также в сыворотке у пациентов РА на фоне комбинированной терапии МТ и ЭТЦ. В исследование было включено 28 пациентов с РА, которым была инициирована комбинированная терапия. Принимая во внимание, что КП является гетеродимером, в мононуклеарах авторы изучали экспрессию отдельно протеина S100A8 и S100A9, в сыворотке крови оценивался уровень как КП, так и отдельно молекул S100A8 и S100A9. В результате работы была получена достоверная взаимосвязь более высокого исходного уровня S100A9 как в периферическом кровотоке, так и в мононуклеарах с эффективностью терапии МТ+ЭТЦ. При проведении ROC-анализа было установлено, что исходное содержание S100A9 <6,17 нг/мл ассоциируется с отсутствием эффекта терапии через 6 мес.

Кальпротектин и субклиническое воспаление суставов

Мониторирование уровня КП может быть полезным для выявления «остаточного» воспаления у пациентов в состоянии ремиссии/низкой активности болезни. J. Inciarte-Mundo и соавт. [32] изучили уровень КП, данные УЗ-исследования (УЗИ) суставов у 92 пациентов (42 – с РА и 50 – с псориатическим артритом), находящихся в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНОα. Активный синовит по данным УЗИ выявлялся у 46,7% пациентов. Среди больных с активным синовитом регистрировался более высокий уровень КП, СРБ и СОЭ (p<0,05); при использовании более жестких критериев выявления синовита обнаруживался лишь повышенный уровень КП, достоверных различий в содержании СРБ и СОЭ не выявлялось. При проведении ROC-анализа было выявлено, что уровень КП >1,66 мг/мл ассоциируется с наличием активного синовита по данным УЗИ (AUC 0,826; 95% ДИ 0,742–0,910); использование уровня СРБ или СОЭ для выявления синовита давало менее значимый результат. При проведении многофакторного анализа также была получена выраженная взаимосвязь между уровнем КП и активностью синовита по данным УЗИ (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,31–9,26; p<0,001).

КП может являться перспективным лабораторным маркером для контроля активности заболевания у пациен-

тов с болезнью Стилла. Q. Guo и соавт. [33] сравнили содержание КП в сыворотке крови у больных различными ревматическими заболеваниями: болезнью Стилла (n=46), РА (n=34), синдромом Шегрена (n=40), системной красной волчанкой (СКВ; n=39), остеоартритом (n=20) и здоровых доноров (n=49). Уровень КП был максимальным среди пациентов с болезнью Стилла (55,26±18,0 нг/мл) и достоверно коррелировал с содержанием ферритина и обратно коррелировал с уровнем гемоглобина. По данным ROC-анализа было установлено, что уровень КП >45,488 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 63 и 80,1% соответственно может быть полезен для диагностики болезни Стилла.

Таким образом, MRP8/14 можно рассматривать в качестве перспективного биомаркера для мониторирования эффективности терапии и прогнозирования результатов лечения.

Кальпротектин и спондилоартриты

Данные литературы о клиническом значении КП при спондилоартритах (СпА) весьма противоречивы. Возможно, это связано с различными группами пациентов, включенными в анализ. Так, ряд исследователей учитывают только пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), в других работах анализируются все варианты СпА. КП высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со СпА, что подтверждается высоким содержанием в синовиальной ткани моноцитов и гранулоцитов, являющихся его основными продуцентами [34]. В работе L. De Rycke и соавт. [35] уровень КП был достоверно повышен в синовиальной жидкости пациентов со СпА, также регистрировалась его положительная корреляция с острофазовыми показателями. Ряд авторов сообщают о повышенном уровне КП в сыворотках пациентов со СпА [35–37], тогда как другие обнаружили сходные уровни данного биомаркера в сыворотках больных и здоровых доноров [38, 39]. Имеются данные о более низком или аналогичном уровне КП в сыворотках пациентов со СпА и РА [34, 40]. В работе H. Cypers и соавт. [40] выявлены повышенные уровни КП в крови у пациентов с вовлечением в патологический процесс периферических суставов и нормальные уровни данного показателя при поражении осевого скелета.

Было показано, что уровень КП положительно коррелирует с концентрацией СРБ, СОЭ, числом лейкоцитов и тромбоцитов [35, 40, 41], однако достоверной корреляции КП с показателями активности заболевания (ASDAS, BASDI, BASFI) не отмечается [35, 37, 39]. В работе J. Huang и соавт. [42] уровень КП был достоверно повышен у пациентов с АС и нерентгенологическим аксиальным СпА по сравнению со здоровыми донорами. Выявлялась корреляция концентрации КП с СРБ, СОЭ, BASDAI и ASDAS, достоверной корреляции с BASFI не отмечалось.

Примечательно, что КП секретируется не только в суставах, но и в других воспаленных тканях, таких как слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта. Установлено, что около половины пациентов со СпА имеют субклиническое воспаление кишечника, которое может приводить к увеличению сывороточной концентрации КП [43]. Именно вклад воспаления слизистой оболочки кишечника в увеличение циркулирующего уровня КП может объяснить «скромную» корреляцию данного биомаркера активностью СпА [40]. В настоящее время нет удобных, простых и информативных биомаркеров, которые позволили бы выявлять группу пациентов, имеющих субклиническое воспаление кишечной стенки. В связи с этим интерес вызывает работа H. Cypers и соавт. [40], оценивших уровень сывороточного и фекального КП в группе пациентов со СпА. Всем больным была проведена колоноскопия для выявления микроскопического воспаления кишечника, фекальный КП был определен у 44 больных. Микроскопическое воспаление кишечника было выявлено у 53 (42,4%) пациентов, достоверной взаимосвязи между уровнем КП, СРБ и морфологическим воспалением выявлено не было, однако воспаление кишечника регистрировалось у 64% пациентов в группе больных с одновременно повышенным уровнем КП и СРБ и лишь у 25% в группе с нормальным уровнем биомаркеров. Таким образом, авторы предложили следующий алгоритм для диагностики субклинического воспаления: первичная оценка сывороточного КП и СРБ и в последующем при необходимости оценка уровня фекального КП, применение данного алгоритма позволяет выявлять воспаление кишечника с 74,4% вероятностью. Большая информативность оценки именно фекального КП была продемонстрирована A. Duran и соавт. [38] на группе, включавшей 51 пациента со СпА. Авторы не выявили достоверной разницы в уровне сывороточного КП между группами больных и здоровых доноров, однако уровень фекального КП среди пациентов со СпА был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Регистрировалась корреляционная взаимосвязь между уровнем фекального КП и показателями активности заболевания: BASDAI, BASFI, СРБ и СОЭ ($p<0,05$).

Уровень КП быстро снижается на фоне терапии ингибиторами ФНОα как при осевом, так и при периферическом варианте СпА, что можно использовать для мониторинга активности заболевания на фоне терапии, совместно с уровнем СРБ [37, 41].

Была продемонстрирована роль КП в качестве предиктора рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника при осевом СпА [41]. Концентрация КП >0,5 мг/мл ассоциировалась с прогрессированием роста синдесмофитов при двухлетнем наблюдении [41].

Таким образом, КП можно рассматривать в качестве острофазового показателя, уровень которого более точно отражает воспаление синовиальной оболочки суставов, по сравнению с СРБ и СОЭ. Изучение уровня КП может быть полезно для более точной оценки активности заболевания, выявления «остаточного» воспаления и прогнозирования обострения патологического процесса при решении вопроса о дальнейшей стратегии терапии.

КП является перспективным маркером мониторинга эффективности терапии БПВП и ГИБП, а также прогнозирования ее результатов. Повышенный уровень КП может являться маркером развития эрозивного поражения суставов при РА.

Значение КП при СпА неоднозначно: с одной стороны, данный маркер высоко экспрессируется в синовиальной ткани пациентов со СпА и коррелирует с уровнем острофазовых показателей, с другой – его корреляция с индексами активности заболевания весьма противоречива

и требует дальнейшего уточнения. Сывороточный и фекальный КП может служить полезным маркером для выявления субклинического воспаления стенки кишечника у пациентов со СпА, что необходимо учитывать при ведении данной группы больных.

В целом, КП является перспективным лабораторным маркером, имеющим бесспорно важное клиническое значение.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exper Biol Med*. 2017;242:859-73. doi: 10.1177/1535370216681551
2. Chen YS, Yan W, Geczy CL, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R39. doi: 10.1186/ar2645
3. Loser K, Vogl T, Voskort M, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med*. 2010;16:713-7. doi: 10.1038/nm.2150
4. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160:1427-35.
5. Uchida T, Fukawa A, Uchida M, et al. Application of a novel protein biochip technology for detection and identification of rheumatoid arthritis biomarkers in synovial fluid. *J Proteome Res*. 2002;1:495-9. doi: 10.1021/pr025531w
6. Van Lent PL, Grevers L, Blom AB, et al. Myeloid-related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1750-8. doi: 10.1136/ard.2007.077800
7. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood*. 2005;105:2955-62. doi: 10.1182/blood-2004-07-2520
8. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*. 2004;104:4260-8. doi: 10.1182/blood-2004-02-0446
9. Averill MM, Barnhart S, Becker L, et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation*. 2011;123:1216-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985523
10. Chih-Ru L, Tong-You WW, Hsien-Yu T, et al. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J*. 2015;29:5006-17. doi: 10.1096/fj.15-273987
11. Kopec-Medrek M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54:6. doi: 10.5114/reum.2016.64907
12. Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*. 2008;155(1):49-55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018
13. Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 May 18;10:41. doi: 10.1186/1475-2840-10-41
14. Garcia-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:49-56. doi: 10.1007/s40291-013-0016-9
15. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:1266-73. doi: 10.1001/jama.2010.375
16. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, et al. 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*. 2012;71:974-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200598
17. Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2075-81. doi: 10.1136/ard.2011.152496
18. Jonsson MK, Hammer HB, Nordal HH, et al. Calprotectin levels correlate with inflammation in early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic drug treatment and after 12 months of treatment [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2016;68 Suppl 10. https://acrabstracts.org/abstract/calprotectin-levels-correlate-with-inflammation-in-early-rheumatoid-arthritis-before-disease-modifying-antirheumatic-drug-treatment-and-after-12-months-of-treatment/. Accessed July 17, 2018.
19. Jonsson MK, Sundlisaeter NP, Nordal HH, et al. Calprotectin as a marker of inflmmation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2031-7. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211695
20. Soliman A, Elnadya B, Shakerc R, Mansour A. Potential role of calprotectin as a monitoring biomarker for clinical and sonographic activity and treatment outcome in recent-onset rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2016;43(3). doi: 10.4103/1110-161X.189824
21. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernandez M, Ruiz-Esquide V, et al. Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res*. 2016;68:899-906. doi: 10.1002/acr.22795
22. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernandez MV, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology*. 2015;54:2239-43. doi: 10.1093/rheumatology/kev251
23. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1093-7. doi: 10.1136/ard.2006.064741
24. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
25. Nair SC, Welsing PMJ, Choi IYK, et al. A personalized approach to biological therapy using prediction of clinical response based on MRP8/14 serum complex levels in rheumatoid arthritis patients. *PLoS ONE*. 2016;11(3): e0152362. doi: 10.1371/journal.pone.0152362
26. Choi IY, Gerlag DM, Holzinger D, et al. From synovial tissue to peripheral blood: Myeloid related protein 8/14 is a sensitive biomarker for effective treatment in early drug development in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e106253. doi: 10.1371/journal.pone.0106253

27. Tweehuysen L, den Broeder N, Joosten LAB, et al. No added predictive value of serum calprotectin for treatment response to adalimumab or etanercept in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2017;69 Suppl 10. https://acrabstracts.org/abstract/no-added-predictive-value-of-serum-calprotectin-for-treatment-response-to-adalimumab-or-etanercept-in-ra-patients/. Accessed July 17, 2018.
28. Пчелинцева АО, Жорняк АП, Ионичeнок НГ и др. Динамика уровня кальпротектина, его взаимосвязь с клинико-лабораторными параметрами активности, значение для прогнозирования ответа на терапию у больных ревматоидным артритом на фоне лечения этанерцептом (исследование ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):379-84 [Pchelintseva AO, Zhornyak AP, Ionichenok NG, et al. Changes in calprotectin level, its relationship to the clinical and laboratory parameters of disease activity and significance for predicting the therapeutic response in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(4):379-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-379-384
29. Moncrieffe H, Ursu S, Holzinger D, et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1467-76. doi: 10.1093/rheumatology/ket152
30. Smith S, Plant D, Eyre S, et al. The predictive value of serum S100A9 and response to etanercept is not confirmed in a large UK rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatology*. 2017;56:1019-24. doi: 10.1093/rheumatology/kew387
31. Obry A, Lequerre T, Hardouin J, et al. Identification of S100A9 as Biomarker of Responsiveness to the Methotrexate/Etanercept Combination in Rheumatoid Arthritis Using a Proteomic Approach. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115800. doi: 10.1371/journal.pone.0115800
32. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernandez MV, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:160. doi: 10.1186/s13075-016-1032-z
33. Guo Q, Zha X, Li C, et al. Serum calprotectin - a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35:73-9. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6
34. Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, et al. Identification of synovial biomarkers of response to experimental treatment in early-phase clinical trials in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1795-804. doi: 10.1002/art.21914
35. De Rycke L, Baeten D, Foell D, et al. Differential expression and response to anti-TNF treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in auto-immune arthritis. *J Pathol*. 2005;206:17-27. doi: 10.1002/path.1758
36. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Invest Med*. 2014;62:880-4. doi: 10.1097/JIM.0000000000000095
37. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, et al. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:413. doi: 10.1186/s13075-014-0413-4
38. Duran A, Kobak S, Sen N, et al. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015;16:71-4.
39. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in faeces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:435-44. doi: 10.3109/00365521.2011.648953
40. Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1357-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
41. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506
42. Huang J, Yin Z, Song G, et al. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Dis Markers*. 2017;2017:Article ID 7574147. 5 p. doi: 10.1155/2017/7574147
43. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 17;8(5):288-95. doi: 10.1038/nrrheum.2012.42