



С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², Н. В. Харченко², Х. Б. Квіт²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Біологічні функції та клінічне значення кальпротектину. Огляд літератури

Останнім часом в алгоритм діагностики запальних захворювань кишечника (ЗЗК), окрім клініко-ендоскопічного та морфологічного досліджень, залучено деякі сироваткові та фекальні біомаркери, які допомагають відбирати пацієнтів для ендоскопії, а також дають змогу розрізнити органічні та функціональні (незапальні) захворювання зі схожою клінічною картиною (наприклад, синдром подразненого кишечника). Найчастіше використовують визначення фекального кальпротектину (КП), який є добре вивченим біомаркером запалення, через його стабільність, відтворюваність аналізу, низьку вартість та високу діагностичну цінність. Висвітлено останні дані щодо основних біологічних функцій КП і клінічного застосування його визначення при запальних захворюваннях кишечника, шкіри, суглобів тощо.

Кальпротектин належить до сімейства кальцій-зв'язувальних лейкоцитарних S100 білків і складається з двох мономерів — S100A8 і S100A9. Конститутивно експресується моноцитами, дендритними клітинами, активованими макрофагами, кератиноцитами ротової порожнини та сквамозним епітелієм слизової оболонки, тобто експресія КП у здорової людини обмежена невеликою кількістю спеціалізованих клітин і зазвичай активується під час запалення. Обидві субодиниці КП мають широкий спектр внутрішньоклітинних та позаклітинних імуномодулювальних властивостей, контролюють внутрішньоклітинні шляхи клітин вродженого імунітету і відповідають за організацію відповіді на запальний процес.

Визначення фекального КП дає змогу розрізнити запальні та незапальні захворювання кишечника, є неінвазивним методом, за кімнатної температури КП залишається стабільним у калі не менше ніж 3 дні. При діагностиці ЗЗК фекальний КП є чутливішим маркером, ніж С-реактивний білок. Як високочутливий біомаркер для виявлення запалення кишечника при ЗЗК КП набув широкого застосування у світі. Рівень фекального КП < 40 мкг/г є підставою для заперечення ЗЗК, а вміст > 250 мкг/г — для проведення ендоскопічного обстеження хворого щодо ЗЗК або запідозрити його рецидив.

Ключові слова: кальпротектин, запальні захворювання кишечника.

Запалення — еволюційно збережений процес, який характеризується активізацією вроджених і адаптивних імунних клітин для захисту організму хазяїна від широкого спектра потенційних загроз. Якщо такі реакції виходять з-під контролю, то нерегульоване хронічне запалення переходить у патологічний стан, що лежить в основі патофізіології багатьох хвороб людини [25]. Останні досягнення науки сприяли кращому розумінню на клітинному і молекулярному рівні персистентного хронічного запалення та відповідно поліпшенню протизапальної цільової терапії, зокрема при захворюваннях шкіри, суглобів і кишечника, що дало змогу суттєво змінити клінічну практику. Однак є багато запальних

захворювань, які погано контролюються, зокрема тому, що їхні причини і тригери невідомі.

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), зокрема хвороба Крона і виразковий коліт, характеризуються хронічними повторними епізодами запалення як у кишечника, так і поза ним [10, 11]. Нещодавні дослідження виявили складну природу ЗЗК з генетичною основою, якою не можна пояснити більшість випадків.

Останнім часом спостерігається зростання захворюваності та поширеності ЗЗК у світі, що, ймовірно, пов'язано із західним способом життя (відповідний тип харчування, порушення кишкової мікробіоти (КМ) тощо). Специфічних дієтичних речовин, які провокують або впливають на перебіг ЗЗК, не визначено. Експериментальні дослідження на мишах показали, що деякі поживні сполуки частково підсилюють запалення кишечника

шляхом модуляції КМ [11]. Для точної діагностики ЗЗК застосовують увесь спектр клініко-інструментальних досліджень (ретельний анамнез пацієнта, ультрасонографія, томографія, ендоскопія та гістологічне дослідження біоптатів) [22]. Останнім часом в алгоритм діагностики залучають деякі сироваткові та особливо фекальні біомаркери, що допомагає відібрати пацієнтів для ендоскопії і дає змогу розрізнити органічні та поширені функціональні (незапальні) захворювання зі схожою клінічною картиною (наприклад, синдром подразненого кишечника) [15, 16, 23, 27, 30, 46].

При ЗЗК, а також при багатьох інших запальних захворюваннях у клінічних умовах дедалі частіше використовують визначення кальпротектину (КП), який є добре вивченим біомаркером запалення, через його стабільність, відтворюваність аналізу, низьку вартість та високу діагностичну цінність, що дає змогу приймати важливі терапевтичні рішення [16, 23, 27, 46]. Біологічні функції КП у здорової людини та при хронічному запаленні, що персистує, більшості клініцистів мало відомі [15]. Наводимо сучасні дані щодо нових біологічних функцій КП і клінічного застосування його визначення при запальних захворюваннях для полегшення інтерпретації в рутинній практиці.

Кальпротектин у здорової людини

Кальпротектин належить до сімейства кальцій-зв'язувальних лейкоцитарних S100 білків (> 24 представників виявлено у хребетних) і складається з двох мономерів — S100A8 і S100A9 [6, 54]. Вперше КП описано на початку 1980-х років, коли цей білковий комплекс виявили при різних запальних станах [1]. Комплекс був названий кальпротектином, що наголошує на його властивості зв'язувати Ca^{2+} і антимікотичну активність щодо *Candida albicans* [36].

Клітинна специфічність, регуляція транскрипції та збірка

Кальпротектин — збагачений цитозольний білковий комплекс, який конститутивно експресується на нейтрофілах. На його частку припадає близько 45% від загального пулу цитозольного білка. У людей S100A8 складається з 93 амінокислот (молекулярна маса — 10,8 кДа), S100A9 — із 113 амінокислот (молекулярна маса — 13,2 кДа). Гени S100A8 і S100A9 розташовані на хромосомі 1 (q21) у людей і на хромосомі 3 у мишей. Кальпротектин також конститутивно експресується моноцитами, дендритними клітинами, активованими макрофагами, кератиноцитами ротової порожнини і сквамозним епітелієм слизової оболонки.

Крім того, експресія КП специфічно індукується під час запалення [51]. Таким чином, експресія КП у здорової людини обмежена невеликою кількістю спеціалізованих клітин і може індукуватися під час запалення [15].

У людей та/або мишей експресію S100A8 і S100A9 контролюють (позитивно чи негативно) кілька клітинних шляхів і пов'язаних з ними факторів транскрипції (SPI/PU.1, SATB1, C/EBP α/β , HIF-1, Arnt, GLI1, BRCA1 і AP-1) [37]. Типовим прикладом цього процесу є індукція експресії КП ліпополісахаридами (ЛПС), фактором некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіном-1 β (ІЛ-1 β) у моноцитах людини [38]. Протизапальний посередник ІЛ-10 полегшує експресію S100A9 у мієлоїдних клітинах [3]. Крім того, еозинофіли можуть бути джерелом КП під час травми і запалення кишечника у мишей [29]. Дефіцит харчування та мікроелементів, як і лікарські препарати, також можуть впливати на концентрацію КП. Установлено, що дефіцит цинку підвищує рівень КП, а глюкокортикоїди позитивно регулюють експресію S100A8 [13, 20].

Мономери S100A8 і S100A9 здатні утворювати гетеродимери і тетрамери в Ca^{2+} -залежній манері. У 2007 р. розшифровано кристалічну структуру Ca^{2+} -зв'язаного гетеротетрамеру КП. Виявлено місця у гетеродимері, які дають змогу зв'язувати кілька двовалентних металевих іонів у разі високих концентрацій (Ca^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} і Zn^{2+}). Після зв'язування Ca^{2+} два гетеродимери здатні самостійно утворити гетеротетрамер (S100A8/S100A9), що є фундаментальним для внутрішньоклітинної та позаклітинної біологічної функції КП, сприяє його стійкості до протеаз і підвищує спорідненість зв'язування [15, 19, 25].

Внутрішньоклітинні біологічні функції кальпротектину

Комплекс S100A8/S100A9 контролює внутрішньоклітинні шляхи клітин вродженого імунітету і дає змогу організувати відповідь на запальний процес [15]. Кальпротектин модулює перебудову цитоскелета, щоб забезпечити міграцію лейкоцитів і полегшити транспортування арахідонової кислоти до місць запалення. Більше того, ядерна S100A9/КП змінює транскрипцію як коактиватор під час запального процесу та злоякісного перетворення [33]. Швидка міграція лейкоцитів з крові у вогнища запалення залежить від каскадного процесу адгезії, що запускається селектинами і β_2 -інтегринами (CD11b/CD18). Зокрема S100A8 і S100A9 контролюють адгезію нейтрофілів до фібриногену через активацію β_2 -інтегрину Mac-1 (CD11b/CD18). Комплекс S100A8/S100A9

впливає на трансендотеліальну міграцію моноцитів через підвищення експресії CD11b. Ці дані свідчать про те, що S100A9 є регуляторною субодиницею функціонального комплексу S100A8/S100A9, що сприяє міграції лейкоцитів [47].

У 1997 р. КП ідентифіковано як білок, що зв'язує жирні кислоти. Установлено, що комплекс S100A8/A9 є основним Ca^{2+} -залежним білком нейтрофілів, що зв'язує арахідонову кислоту, що видається унікальним для цього протеїну S100 [15]. Арахідонова кислота є потужним запальним ліпідним медіатором, оскільки вона необхідна для синтезу лейкотрієну B₄, який спричиняє запалення та пошкодження тканин при ЗЗК [39]. Поліненасичені жирні кислоти модулюють імунні реакції різними способами. Наприклад, похідні арахідонової кислоти підсилюють запальний метаболічний профіль уроджених імунних клітин та спричиняють продукцію нейтрофилами активних форм кисню (ROS), що індукує загибель клітин. У контексті ЗЗК арахідонова кислота (і поліненасичені жирні кислоти в цілому) індукували вироблення хемокінів з кишечника епітеліальних клітин і спричиняли запалення кишечника у генетично сприйнятливих мишей. Припускають, що КП транспортує поліненасичені жири кислоти до вогнищ запалення для стимулювання місцевих імунних реакцій [15].

Позаклітинні біологічні функції кальпротектину

Комплекс S100A8/S100A9 легко секретується, щоб забезпечити позаклітинний доступ до функції КП, опосередкованої Toll-подібними рецепторами 4 (TLR4) і рецепторами для кінцевих продуктів глікації (RAGE). Однак позаклітинний КП також може утворювати складні білкові конфігурації з різними біологічними функціями та еквівалентними рецепторами, що не може бути повністю пояснене цими сигнальними шляхами. Наприклад, КП може взаємодіяти з рецепторами кластеру диференціювання 36 (CD36) під час формування з поліненасиченими жирами кислоти. Порушення регуляції первинного розширення кісткового мозку може бути опосередковане S100A9-індукованими сигналами CD33, а S100A9 регулює каскади TLR2/3 [44]. Таким чином, комплекс S100A8/A9 активує вроджені імунні реакції та спричиняє запалення, ймовірно, через залучення кількох рецепторів клітинного типу у тканиноспецифічний спосіб. Наприклад, описано, що КП запускає хемотаксис нейтрофілів і ендотеліальну адгезію. Ін'єкція S100A8, S100A9 або S100A8/A9 в експерименті на мишах спричиняла швидке накопичення нейтрофілів,

що вказує на те, що КП зумовлює нейтрофільне запалення. Крім того, КП має антимікробну дію, яку ретельно вивчено. Позаклітинні комплекси КП дають змогу хелатувати іони перехідних металів, які мають важливе значення для інвазивних і коменсальних кишкових бактерій, оскільки вони дають змогу підтримувати бактеріальні ферментні функції, клітинний гомеостаз і сигнальні каскади. Дефіцит S100A8/S100A9 у мишей змінює КМ, а миші без S100A9 мають схильність до інфікування *Streptococcus pneumoniae* [48, 49].

Кальпротектин також спричиняє експресію прозапальних і протизапальних медіаторів. Стимульовані S100A9 моноцити людини секретують IL-1 β , IL-6 і ФНП- α , що призводить до окисного стресу, який також спостерігали у фіброблестах ясен. У нейтрофілах людини S100A9 спричиняє експресію цитокінів, модулює проліферацію пухлинних, епітеліальних та гладком'язових клітин, при цьому концентрації КП можуть значно відрізнятися. КП-індукована проліферація в пухлинних клітинах опосередковується через лігування RAGE і активацію NF- κ B, що зв'язує запалення з туморогенезом. S100A9 також може зв'язуватися з TLR4 для стимулювання передачі сигналів мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) і диференціювання моноцитарних клітин. Крім того, КП відіграє роль у диференціюванні регуляторних T-клітин (Treg), які спричиняють імуносупресію і підтримують самотолерантність [15, 52].

Кальпротектин при персистентному запаленні слизової оболонки

Кальпротектин може спочатку вивільнятися міелоїдними клітинами після сигналізації про небезпеку, тоді як при запаленні тканин, що персистує, вивільнення S100A8 та S100A9 триває шляхом індукції транскрипції в епітеліальних клітинах. Початковим винуватцем запальної реакції може бути інфекція на поверхні слизової оболонки, травма, чинники довкілля чи стрес. Однак під час невіршеного запалення КП спричиняє пошкодження слизової оболонки, запалення та деякі захворювання шкіри, легень і кишечника [15]. В епідермальних кератиноцитах S100A8 і S100A9 сприяють хемотаксису та спричиняють розвиток псоріазу у мишей. Індукція S100A8/A9 під час запального захворювання шкіри пов'язана з посиленням пошкодження тканин, зниженням цілісності шкіри і збільшенням прозапальних медіаторів [5]. Пошкодження легень, спричинене вірусом грипу, також частково опосередковується S100A9 [43]. Крім того, показано, що S100A8/A9 відіграють важливу роль під час ураження тканин при туберкульозі.

Навпаки, антитіла анти-S100A8 і анти-S100A9 порушують міграцію фагоцитів до альвеол у 75 % мишей у моделі пневмонії, спричиненої *S. pneumoniae*. При подагрі S100A8 і S100A9 стимулюють міграцію нейтрофілів, що ініціюється кристалами урату натрію та виробництвом ІЛ-1 β , що спричиняє запалення суглобів [28].

При запаленні кишечника біологічна функція КП вивчена недостатньо. Як показали експерименти із фармакологічним інгібуванням S100A9 антитілами, КП стимулює декстран-натрій сульфатний (DSS)-індукований коліт і асоційований із запаленням кишки туморогенез у мишей. Лікування КП захищало мишей від експериментального коліту, спричиненого DSS [2]. За даними багатьох досліджень, S100A9 спричиняє запалення у внутрішніх і зовнішніх шарах слизової оболонки, а також за межами слизової оболонки. Установлено, що S100A8 і S100A9 модулюють пухлинне мікрооточення при широкому спектрі пухлин. Комплекс S100A8/A9 запускає туморогенез опосередковано через активацію RAGE NF-kB навіть у низькій концентрації, а миші з дефіцитом S100A9 захищені від пухлин кишечника і його запалення [14].

Фекальний кальпротектин у здорових осіб та за наявності захворювань

Концентрація КП у фекаліях здорових осіб варіює від 10 до 50 мкг/г випорожнення, що залежить від досліджуваної когорти та методу аналізу [35, 37]. Установлено, що вміст КП у фекаліях немовлят фізіологічно підвищений до 4 років порівняно з дорослими [12]. У недавно проведеному дослідженні виявлено, що концентрація S100A8 і S100A9 у фекаліях здорових доношених новонароджених після вагінальних пологів вище порівняно з такою у дітей, які народилися за допомогою кесаревого розтину. Високий рівень S100A8 і S100A9 у грудному молоці, що вказує на роль КП у формуванні імунної системи новонароджених. Дійсно, M. Willers та співавт. продемонстрували, що S100A8 і S100A9 регулюють програмування кишкового імунітету, а високий рівень КП у фекаліях новонароджених пов'язаний з колонізацією кишечника сприятливою мікробіотою. Тому концентрацію фекального КП у педіатричних пацієнтів слід тлумачити з обережністю [34].

Фекальний кальпротектин як біомаркер запальних захворювань кишечника

До появи можливості виявити КП у калі у 1992 р. клініцисти покладалися на серологічні маркери для оцінки можливості (або тяжкості) запалення кишечника. Проте ШОЕ і рівень

сироваткового С-реактивного білка (С-РБ) можуть підвищуватись у відповідь на різні незапальні процеси та погано корелюють із симптомами і активністю захворювання кишечника. Визначення фекального КП дає змогу диференціювати незапальні та запальні захворювання кишечника, є неінвазивним недорогим методом. За кімнатної температури КП залишається стабільним у калі принаймні впродовж 3 днів. Дослідження показали, що фекальний КП при діагностиці ЗЗК є чутливішим маркером, ніж С-РБ, хоча не зрозуміло, чи поліпшує діагностичну точність їхнє поєднання [24]. Ці особливості роблять фекальний КП високочутливим біомаркером для виявлення запалення кишечника при ЗЗК, що сприяло його широкому використанню у світі. Однак специфічність цього біомаркера відносно низька, що зумовлює необхідність проведення диференціальної діагностики [17].

З огляду на велику кількість біологічних функцій КП у здорових осіб та при захворюваннях, висока чутливість, але низька специфічність фекального КП для виявлення запалення кишечника є закономірною. Концентрація КП у фекаліях корелює з кількістю нейтрофілів у просвіті кишки і таким чином дає змогу виявити гостру запальну реакцію в кишечнику, але не дає змоги розрізнити етіологію [53]. Наприклад, концентрація КП у фекаліях людини значно підвищена під час інфекції *Salmonella* (медіана — 765 мкг/г), *Campylobacter* (медіана — 689 мкг/г) або *Clostridioides difficile* (медіана — 740 мкг/г) і корелює з тяжкістю захворювання [26]. Вірусні інфекції, наприклад, ротавірус або норовірус, зазвичай наявні з нижчим (але підвищеним порівняно з нормою) вмістом (близько 90 мкг/г). Більшість даних про рівень КП у фекаліях у разі шлунково-кишкових інфекцій отримано у педіатричних пацієнтів [7]. Повідомляють про підвищену концентрацію КП у фекаліях при ВІЛ-інфекції (незалежно від статусу антиретровірусної терапії) і коронавірусній хворобі 2019 року (COVID-2019), спричиненій інфекцією SARS-CoV2 [8, 9]. Підвищена концентрація КП у фекаліях також асоціюється зі злоякісними новоутвореннями кишечника, ймовірно, через супутню місцеву запальну реакцію [18]. Зазвичай хронічні ЗЗК демонструють збільшення концентрації фекального КП через те, що нейтрофільне запалення є типовим аспектом захворювання і може спричинити експресію КП кишковим епітелієм. Установлено, що підвищення вмісту КП у фекаліях корелює з наявністю і активністю ЗЗК, некротичного ентероколіту, реакції «трансплантат проти господаря» та ентеропатією, спричиненою застосуванням лікарських засобів (наприклад, нестероїдних протизапальних

препаратів) [15]. Діагностична точність для виявлення запалення товстого кишечника вища порівняно з верхніми відділами шлунково-кишкового тракту. Дослідження з участю пацієнтів із ЗЗК, яким проводили ендоскопію, виявили, що підготовка кишечника та верхня чи нижня ендоскопія не впливають на концентрацію КП у фекаліях після процедури [4].

Фекальний КП рекомендують використовувати для заперечення багатьох кишкових захворювань, що характеризуються запаленням кишечника, але це не дає змоги розрізнити потенційні тригери. До встановлення діагнозу ЗЗК слід заперечити інші причини підвищеної концентрації КП у фекаліях. Сильно підвищений вміст часто спостерігається при бактеріальних кишкових інфекціях. Незначно підвищену концентрацію КП у фекаліях слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вірусні інфекції та лікарські препарати (нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори протонної помпи, глюкокортикоїди і леводопа) можуть індукувати експресію S100A8 та/або S100A9, а шлунково-кишкова кровотеча асоціюється з помірно підвищеним рівнем фекального КП (50–200 мкг/г) [15].

Фекальний кальпротектин дає можливість розрізнити запальні та незапальні захворювання кишечника

Хоча вміст КП у фекаліях > 600 мкг/г тісно пов'язаний із ЗЗК (або харчовими інфекціями шлунково-кишкового тракту), немає стійкої верхньої межі, що дає змогу з високою точністю діагностувати ЗЗК. Таким чином клініцисти можуть лише припускати наявність ЗЗК (або функціонального захворювання кишечника) за концентрацією КП у фекаліях [21]. Межа, що вважається «підвищеним» рівнем КП у калі (або, навпаки, те, що вважається нормальним), є предметом дискусії.

Метааналіз 12 досліджень (491 здорова особа (контрольна група), 595 пацієнтів із С-РК та 1059 пацієнтів із ЗЗК) показав, що концентрації КП у фекаліях ≤ 40 мкг/г заперечує ЗЗК (тобто забезпечує $\leq 1\%$ імовірності наявності ЗЗК) [23]. У кількох дослідженнях припустили, що фекальний КП дає змогу диференціювати між не-ЗЗК і ЗЗК у разі вмісту КП 100–200 мкг/г [15, 23, 50]. Однак рівень КП у фекаліях, який дав би змогу відрізати значення для розрізнення запальних захворювань кишечника та функціонального захворювання кишечника, не встановлено [22, 30].

Фекальний КП дає змогу оцінити перебіг ЗЗК. Більшість клінічних досліджень вказують на сильну кореляцію між концентрацією КП у фекаліях

та клінічною або ендоскопічною активністю захворювання [50]. Наприклад, одне дослідження пов'язало рівень фекального КП з ендоскопічною активністю виразкового коліта: концентрація КП ≤ 16 (10–30) мкг/г відповідала ступеню активності 0, 35 (25–48) мкг/г – 1-му ступеню, 102 (44–159) мкг/г – 2-му, 235 (176–319) мкг/г – 3-му, 611 (406–868) мкг/г – 4-му ступеню активності [31]. Дані свідчать про те, що вміст фекальний КП значно знижувався у пацієнтів з клінічною та ендоскопічною ремісією ЗЗК і що значення > 150 мкг/г переважно пов'язані з рецидивом захворювання [41].

У рекомендації STRIDE-II Міжнародної організації з дослідження запальних захворювань кишечника (IOIBD) рівень фекального КП < 150 мкг/г визначено як ціль, що свідчить про наявність ремісії, 150–250 мкг/г як «сіру зону» [45]. У когорті пацієнтів з Китаю для диференціювання між активним і неактивним ВК використано значення відсікання 50 мкг/г [15]. Таким чином, запропоновано різні значення відсікання для активного захворювання, що можна пояснити як визначенням стану ремісії, так і варіабельністю аналізу та етнічними відмінностями у концентрації КП у фекаліях. Для клінічно обґрунтованого діагнозу ЗЗК фекальний КП має підвищуватися протягом близько 8 тиж. У пацієнтів, які перебувають у стані ремісії, рівень фекального КП зазвичай < 60 мкг/г.

Фекальний КП також використовують як біомаркер для виявлення післяопераційних рецидивів у дорослих і педіатричних пацієнтів із ЗЗК. Метааналіз 9 досліджень показав, що значення відсікання вмісту фекального КП для найкращої загальної точності прогнозування післяопераційного ендоскопічно підтвердженого рецидиву з чутливістю близько 70% становить > 150 мкг/г [40]. Однак сучасні настанови рекомендують проведення ендоскопії (а не скринінг біомаркерів) для виявлення післяопераційного рецидиву. Тому слід провести клінічні дослідження у цьому напрямі.

Сироватковий кальпротектин як біомаркер запальних захворювань кишечника та позакишкових захворювань

Останнім часом як потенційний біомаркер для оцінки ЗЗК та інших запальних захворювань вивчають сироватковий КП. Наприклад, у дослідженні з участю 156 пацієнтів (82 із ЗЗК та 74 із не-ЗЗК) припустили, що сироватковий КП може бути перспективним маркером для оцінки

запального процесу і перебігу ЗЗК у дорослих та педіатричних пацієнтів [42]. Підвищену концентрацію КП у сироватці крові та/або тканинах виявлено при запальних позакишкових захворюваннях, зокрема при псоріазі, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, анкілозувальному спондилоартриті, пародонтиті та злоякісних пухлинах людини (мієлодиспластичному синдромі, раку сечового міхура, недрібноклітинному раку легень, раку молочної залози, раку підшлункової залози, раку простати і гепатоцелюлярній карциномі) [15]. Цікаво, що системне запалення можна виявити за допомогою підвищеного вмісту КП у сироватці крові у більшості пацієнтів з псоріатичним артритом навіть за низького рівня С-РБ, що свідчить про його високу діагностичну чутливість. Однак низький ступінь системного запалення, що спостерігається, наприклад, при цукровому діабеті 2 типу та ожирінні, також може бути пов'язаний з підвищенням концентрації КП у сироватці крові, що може бути значною перешкодою для дослідження чутливості КП при метаболічних захворюваннях.

Концентрацію КП у плазмі та сироватці крові використано як цінний прогностичний біомаркер для оцінки перебігу і наслідків захворювання (тобто тяжкості захворювання на даний момент та у майбутньому) у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [32]. У пацієнтів із сепсисом, спричиненим *Klebsiella pneumoniae*, спостерігали підвищення сироваткової концентрації КП, що було предиктором смерті протягом наступних 28 днів [15]. Наведені дані свідчать про великий потенціал визначення КП для ведення і, можливо, лікування хворих у багатьох клінічних ситуаціях.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. Т.; збір та опрацювання матеріалу — С. Т., Н. Х.; написання тексту — С. Т., А. Д.; редагування — Н. Х., Х. К.

Висновки

Досягнення, отримані протягом останнього десятиріччя, сприяли розумінню молекулярних функцій КП у людей та експериментальних тварин. Обидві субодиниці КП (S100A8 і S100A9) мають широкий спектр внутрішньоклітинних та позаклітинних імуномодулювальних властивостей. Тривають дискусії щодо того, чи може біологічна функція субодиниці S100A8 бути протиставлена S100A9 при запаленні тканин і пухлиноутворенні. З огляду на регуляцію транскрипції та біологічні функції КП під час запалення клініцисти мають знати, що деякі захворювання, найчастіше шлунково-кишкові інфекції (бактеріальні або вірусні), злоякісні пухлини і прийом деяких лікарських препаратів можуть супроводжуватися підвищенням концентрації КП у фекаліях. Нині фекальний КП розглядають як надійний біомаркер для діагностики та поздовжньої оцінки ЗЗК, який добре відображує ендоскопічну активність захворювання. Відсутні рекомендації і дані щодо оптимального рівня відсікання фекального КП. Його концентрацію 150–250 мкг/г розглядають як «сіру зону» (згідно з рекомендаціями STRIDE-II), що часто унеможливує точну діагностику ЗЗК. Рівень фекального КП < 40 мкг/г є підставою для заперечення ЗЗК, а вміст > 250 мкг/г — для проведення ендоскопічного обстеження хворого щодо ЗЗК або запідозрити його рецидив.

Необхідно провести дослідження для кращого розуміння біологічних функцій КП, особливо його субодиниць S100A8 і S100A9, що сприятиме новим діагностичним та терапевтичним рішенням у майбутньому.

Список літератури

- Andersson K.B., Sletten K., Berntzen H.B. et al. The leucocyte L1 protein: identity with the cystic fibrosis antigen and the calcium-binding MRP-8 and MRP-14 macrophage components // *Scand J. Immunol.* — 1988. — Vol. 28. — P. 241–245.
- Aranda C.J., Ocón B., Arredondo-Amador M. et al. Calprotectin protects against experimental colonic inflammation in mice // *Br. J. Pharmacol.* — 2018. — Vol. 175. — P. 3797–3812.
- Bah I., Kumbhare A., Nguyen L. et al. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development // *Cell. Immunol.* — 2018. — Vol. 332. — P. 32–38.
- Boon G.J.A.M., Day A.S., Mulder C.J. et al. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 11469–11480.
- Chimenti M.S., Triggianese P., Botti E. et al. S100A8/A9 in psoriatic plaques from patients with psoriatic arthritis // *J. Int. Med. Res.* — 2016. — Vol. 44. — P. 33–37.
- Donato R., Cannon B., Sorci G. et al. Functions of S100 proteins // *Curr. Mol. Med.* — 2013. — Vol. 13. — P. 24–57.
- Drózd M., Biesiada G., Pituch H. et al. The level of fecal calprotectin significantly correlates with *Clostridium difficile* infection severity // *Folia Med. Cracov.* — 2019. — Vol. 59. — P. 53–65.
- Eckard A.R., Hughes H.Y., Hagood N.L. et al. Fecal calprotectin is elevated in HIV and related to systemic inflammation // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 2021. — Vol. 86. — P. 231–239.
- Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // *Gut.* — 2020. — Vol. 69. — P. 1543–1544.

10. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 5. — P. 17–30.
11. Harbord M., Annese V., Vavricka S.R. et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *J. Crohns Colitis.* — 2016. — Vol. 10. — P. 239–254.
12. Henderson P., Anderson N.H., Wilson D.C. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. 637–645.
13. Hsu K., Passey R.J., Endoh Y. et al. Regulation of S100A8 by glucocorticoids // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 2318–2326.
14. Ichikawa M., Williams R., Wang L. et al. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression // *Mol. Cancer Res.* — 2011. — Vol. 9. — P. 133–148.
15. Jukic A., Bakiri L., Wagner E. et al. Calprotectin: from biomarker to biological function // *Gut.* — 2021. — Vol. 70. — P. 1978–1988. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
16. Khalil H., Sherwood P. PTH-034 Do faecal calprotectin levels influence colonoscopy rates? // *Gut.* — 2018. — Vol. 67. — A29.
17. Kyle B.D., Agbor T.A., Sharif S. et al. Fecal calprotectin, CRP and leucocytes in IBD patients: comparison of biomarkers with biopsy results // *J. Can Assoc Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 4. — P. 84–90.
18. Lehmann F.S., Trapani F., Fueglistaler I. et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 4994–4999.
19. Leukert N., Vogl T., Strupat K. et al. Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity // *J. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 359. — P. 961–972.
20. Lienau S., Rink L., Wessels I. The role of zinc in calprotectin expression in human myeloid cells // *J. Trace Elem Med. Biol.* — 2018. — Vol. 49. — P. 106–112.
21. Lozoya Angulo M.E., de Las Heras Gómez I., Martínez Villanueva M. et al. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 40. — P. 125–131.
22. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications // *Journal of Crohn's colitis.* — 2019. — Vol. 13. — P. 144–164.
23. Meneses S.B., Powell C., Kurlander J. et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 444–454.
24. Mosli M.H., Zou G., Garg S.K. et al. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 802–819.
25. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M. et al. A guiding map for inflammation // *Nat. Immunol.* — 2017. — Vol. 18. — P. 826–831.
26. Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T. et al. Evaluation of fecal calprotectin in *Campylobacter concisus* and *Campylobacter jejuni/coli* gastroenteritis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48. — P. 633–635.
27. Ometto F., Friso L., Astorri D. et al. Calprotectin in rheumatic diseases // *Exp. Biol. Med.* — 2017. — Vol. 242. — P. 859–873.
28. Raquil M.-A., Anceriz N., Rouleau P. et al. Blockade of antimicrobial proteins S100A8 and S100A9 inhibits phagocyte migration to the alveoli in streptococcal pneumonia // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 180. — P. 3366–3374.
29. Reichman H., Moshkovits I., Itan M. et al. Transcriptome profiling of mouse colonic eosinophils reveals a key role for eosinophils in the induction of S100A8 and S100A9 in mucosal healing // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — 7117.
30. Sands B.E. Biomarkers of inflammation in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 149. — P. 1275–1285.
31. Schoepfer A.M., Beglinger C., Straumann A. et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes // *Inflam. Bowel Dis.* — 2013. — Vol. 19. — P. 332–341.
32. Silvín A., Chapuis N., Dunsmore G. et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19 // *Cell.* — 2020. — Vol. 182. — P. 1401–1418.
33. Song R., Struhl K. S100A8/S100A9 cytokine acts as a transcriptional coactivator during breast cellular transformation // *Sci. Adv.* — 2021. — Vol. 7. doi: 10.1126/sciadv.abe5357.
34. Soubieres A., Shandro B., Mathur J. PTH-125 The clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD in paediatric patients // *Gut.* — 2019. — Vol. 68. — A97.
35. Srinivas M., Eyre R., Ellis R. et al. PTU-243 Faecal calprotectin (FC) assays: comparison of four assays with clinical correlation // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — A284.3–5.
36. Steinbakk M., Naess-Andresen C.F., Lingaas E. et al. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 763–765.
37. Suchismita A., Jha A. IDDF2019-ABS-0129 Optimal cut-off value of fecal calprotectin for the evaluation of inflammatory bowel disease: an unsolved issue? // *Gut.* — 2019. — Vol. 68. — A85–6.
38. Suryono K.J.I., Hayashi N. et al. Calprotectin expression in human monocytes: induction by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β // *J. Periodontol.* — 2005. — Vol. 76. — P. 437–442.
39. Tallima H., El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits — A review // *J. Adv. Res.* — 2018. — Vol. 11. — P. 33–41.
40. Tham Y.S., Yung D.E., Fay S. et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis // *Therap Adv. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 11. — 1756284818785571.
41. Toke N., Ramaswamy P., Panackel C. IDDF2019-ABS-0346 Utility of inflammatory markers in the management of inflammatory bowel disease and their correlation with disease activity indices // *Gut.* — 2019. — Vol. 68. — A122–A22.
42. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment // *Journal of Crohn's colitis.* — 2020. — Vol. 14. — P. 4–22.
43. Tsai S.-Y., Segovia J.A., Chang T.-H. et al. Damp molecule S100A9 acts as a molecular pattern to enhance inflammation during influenza A virus infection: role of DDX21-TRIF-TLR4-MyD88 pathway // *PLoS Pathog.* — 2014. — Vol. 10. — e1003848.
44. Tsai S.-Y., Segovia J.A., Chang T.-H. et al. Regulation of TLR3 activation by S100A9 // *J. Immunol.* — 2015. — Vol. 195. — P. 4426–4437.
45. Turner D., Ricciuto A., Lewis A. et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for Treat-to-Target strategies in IBD // *Gastroenterology.* — 2021. — Vol. 160. — P. 1570–1583.
46. Van Rheeën P.F., van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis // *BMJ.* — 2010. — Vol. 341. — c3369.
47. Vogl T., Ludwig S., Goebeler M. et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes // *Blood.* — 2004. — Vol. 104. — P. 4260–4268.
48. Wang C., Zhang R., Wei X. et al. Metalloimmunology: the metal ion-controlled immunity // *Adv. Immunol.* — 2020. — Vol. 145. — P. 187–241.
49. Willers M., Ulas T., Völlger L. et al. S100A8 and S100A9 are important for postnatal development of gut microbiota and immune system in mice and infants // *Gastroenterology.* — 2020. — Vol. 159. — P. 2130–2145.
50. Wright K., Kennedy J., Materacki L. et al. PTU-131 Intermediate faecal calprotectin: A positive or negative result? Observations of a retrospective study // *Gut.* — 2016. — Vol. 65. — A121.2–2.

51. Xu K., Geczy C.L. Ifn-gamma and TNF regulate macrophage expression of the chemotactic S100 protein S100A8 // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164. — P. 4916–4923.
52. Yang J., Anholts J., Kolbe U. et al. Calcium-Binding proteins S100A8 and S100A9: investigation of their immune regulatory effect in myeloid cells // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19. — 1833.
53. Zhou G.X., Liu Z.J. Potential roles of neutrophils in regulating intestinal mucosal inflammation of inflammatory bowel disease // *J. Dig. Dis.* — 2017. — Vol. 18. — P. 495–503.
54. Zimmer D.B., Eubanks J.O., Ramakrishnan D. et al. Evolution of the S100 family of calcium sensor proteins // *Cell. Calcium.* — 2013. — Vol. 53. — P. 170–179.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², N. V. Kharchenko², C. B. Kwit²

¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Biological functions and clinical significance of calprotectin. Review

Recently, in addition to clinical, endoscopic and morphological studies, the algorithm for the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) also includes some serum and fecal biomarkers that help select patients for endoscopy, as well as distinguish between organic and functional (non-inflammatory) diseases (for example, irritable bowel syndrome). Among the latter, the definition of fecal calprotectin (CP) is used mostly often, it is a well-studied biomarker of inflammation due to its stability, reproducibility of analysis, low cost, and high diagnostic value. The presented review highlights the latest data on the main biological CP functions and the clinical application of its definition in inflammatory diseases of intestine, skin, joints, etc.

It is shown that CP belongs to the family of calcium-binding leukocyte S100 proteins and consists of two monomers: S100A8 and S100A9. CP is constitutively expressed by monocytes, dendritic cells, activated macrophages, keratinocytes of the oral cavity and squamous epithelium of the mucosa. Thus, the CP expression in a healthy person is limited by a small number of specialized cells and is usually activated during inflammation. Both subunits of CP, S100A8 and S100A9, have a wide range of intracellular and extracellular immunomodulatory properties, control the intracellular pathways of innate immune cells and are responsible for organizing the response to the inflammatory process.

Determination of fecal CP enables distinguishing between non-inflammatory and inflammatory bowel diseases, it is a non-invasive inexpensive method, and the CP itself remains stable at room temperature in the feces for at least 3 days. In the diagnosis of IBD, fecal CP is a more sensitive marker than C-reactive protein, which has made it an excellent (i.e., highly sensitive) biomarker for detecting intestinal inflammation in IBD and has contributed to its widespread use worldwide. The value of the level of fecal Cp < 40 µg/g can reliably exclude IBD, and a value > 250 µg/g dictates the need for endoscopic examination of the patient for IBD or raises the suspicion of its recurrence.

Keywords: calprotectin, inflammatory bowel disease.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.,
гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>
E-mail: tkachsergio@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 18 липня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Дорощев А. Е., Харченко Н. В., Квіт Х. Б. Біологічні функції та клінічне значення кальпротектину. Огляд літератури // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 3–4. — С. 34–41. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-34>.

Ткач SM, Dorofeev AE, Kharchenko NV, Kwit CB. Biological functions and clinical significance of calprotectin. Review [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2022;3–4:34-41. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-3-34>.