

Сывороточный кальпротектин при болезни Бехчета

Нурбаева К.С.¹, Черкасова М.В.¹, Голоева Р.Г.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель работы – оценить уровень сывороточного кальпротектина (КЛП) при болезни Бехчета (ББ).

Материал и методы. В исследование включено 90 пациентов с ББ (35 женщин и 55 мужчин) и 30 здоровых лиц контрольной группы (22 женщины и 8 мужчин). Медиана возраста пациентов с ББ составила 32 [26; 37] года, лиц контрольной группы – 30 [25; 37] лет. Измерение уровня КЛП в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Bulhmann Laboratories AG (Швейцария).

Результаты и обсуждение. Уровень КЛП был статистически значимо выше у больных с ББ по сравнению со здоровыми (медиана 4,08 [2,81; 7,25] против 2,86 [2,15; 3,92] мкг/мл; $p=0,003$). У 23 (26%) из 90 пациентов с ББ выявлен повышенный уровень КЛП в сыворотке крови. У пациентов с высоким уровнем КЛП чаще регистрировались активный увеит (отношение шансов, ОШ 4,741; $p=0,011$), пустулез (ОШ 3,41; $p=0,044$), артрит (ОШ 13,89; $p=0,014$) и высокая активность ББ (ОШ 3,195; $p=0,029$). Обнаружена прямая корреляция между уровнем КЛП и индексом активности BDCAF ($r_s=0,415$, $p<0,0001$), СРБ ($r_s=0,466$, $p<0,0001$) и СОЭ ($r_s=0,357$, $p=0,001$).

Заключение. Уровень сывороточного КЛП повышен у пациентов с ББ и ассоциирован с высокой активностью заболевания, активным увеитом, пустулезом и артритом.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; кальпротектин; маркеры активности; нейтрофилы.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

Для ссылки: Нурбаева КС, Черкасова МВ, Голоева РГ, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Сывороточный кальпротектин при болезни Бехчета. Современная ревматология. 2024;18(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-61-66

Serum calprotectin in Behcet's disease

Nurbaeva K.S.¹, Cherkasova M.V.¹, Goloeva R.G.¹, Lila A.M.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia.

Objective: to assess the level of serum calprotectin (CLP) in Behcet's disease (BD).

Material and methods. The study included 90 patients with BD (35 women and 55 men) and 30 healthy controls (22 women and 8 men). The mean age of the BD patients was 32 [26; 37] years, that of the control subjects was 30 [25; 37] years. Serum CLP levels were measured with an enzyme immunoassay using a reagent kit from Bulhmann Laboratories AG (Switzerland).

Results and discussion. CLP levels were statistically significantly higher in patients with BD compared to healthy controls (median 4.08 [2.81; 7.25] vs. 2.86 [2.15; 3.92] $\mu\text{g/ml}$; $p=0.003$). Elevated serum CLP levels were found in 23 (26%) of the 90 patients with BD. Patients with high CLP levels were more likely to have active uveitis (odds ratio, OR 4.741; $p=0.011$), pustulosis (OR 3.41; $p=0.044$), arthritis (OR 13.89; $p=0.014$) and high BD activity (OR 3.195; $p=0.029$). A direct correlation was found between CLP level and BDCAF activity index ($r_s=0.415$, $p<0.0001$), CRP ($r_s=0.466$, $p<0.0001$) and ESR ($r_s=0.357$, $p=0.001$).

Conclusion. Serum CLP levels are elevated in patients with BD and are associated with high disease activity, active uveitis, pustulosis and arthritis.

Keywords: Behcet's disease; calprotectin; activity markers; neutrophils.

Contact: Tatyana Magomedaliyeva Reshetnyak; reshetnyak.tatjana@yandex.ru

For reference: Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Goloeva RG, Lila AM, Reshetnyak TM. Serum calprotectin in Behcet's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-61-66

Болезнь Бехчета (ББ) – системный нейтрофильный переменный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим афтозным стоматитом, язвами гениталий, поражением кожи, суставов, глаз, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов [1]. Гиперактивация нейтрофилов является ведущим механизмом развития ББ [2, 3].

Кальпротектин (КЛП) является основным внутриклеточным белком нейтрофилов, на его долю приходится около 40–60% всех цитоплазматических протеинов [4]. КЛП представляет собой гетеродимерный комплекс, состоящий из двух белков S100A8 и S100A9 [5]. Это важный провоспалительный фактор врожденного иммунитета, действующий как эндогенный лиганд Toll-подобного рецептора 4 (toll-like receptor, TLR4) и

Таблица 1. Проявления ББ, n (%)
Table 1. Manifestations of BD, n (%)

Проявления ББ	В анамнезе	На момент включения
Критериальные:		
афтозный стоматит	90 (100)	60 (67)
язвы половых органов	68 (76)	7 (8)
поражение глаз	40 (44)	17 (19)
поражение кожи	85 (94)	63 (70)
неврологические проявления	12 (13)	3 (3)
сосудистые проявления	14 (16)	6 (7)
положительный тест патергии*	—	18 (30)/60
Некритериальные:		
артрит/артралгии	68 (76)	53 (59)
поражение ЖКТ	21 (23)	10 (11)

*Тест проведен 60 больным на момент включения в исследование.

рецептора конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE), активация которых запускает каскад сигнального пути, способствующего экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ8, ИЛ23 и т. д. [6]. КЛП модулирует перестройку цитоскелета, обеспечивая миграцию лейкоцитов и облегчает транспорт арахидоновой кислоты к месту воспаления [7]. Активированные нейтрофилы высвобождают КЛП в процессе воспаления, и данный белок рассматривается как потенциальный острофазовый показатель при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. При оценке воспалительного процесса КЛП по диагностической точности может превосходить СОЭ и СРБ [8].

Таблица 2. Текущая активность, степень тяжести ББ и лекарственная терапия на момент включения
Table 2. Current activity, severity of BD and drug therapy at the time of inclusion

Показатель	Пациенты с ББ (n=90)
Активность ББ по индексу BDCAF, n (%):	
низкая	23 (25,5)
умеренная	44 (49)
высокая	23 (25,5)
Индекс BDCAF, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 4]
Трансформированный в шкалу интервалов индекс BDCAF, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7 [3; 8]
Степень тяжести заболевания по С.С. Zouboulis, n (%):	
низкая	26 (29)
умеренная	16 (18)
высокая	48 (53)
Без терапии, n (%)	22 (24)
ГК, n (%)	53 (59)
Доза ГК в пересчете на преднизолон на момент включения, Ме [25-й; 75-й перцентили], мг	10 [5; 10]
БПВП, n (%):	
колхицин	56 (62)
азатиоприн	33 (37)
циклоsporин А	34 (38)
циклофосфамид	3 (3)
метотрексат	1 (1)
метотрексат	1 (1)
ГИБП (адалимуаб), n (%)	7 (8)

Известно, что уровень фекального КЛП повышен у пациентов с ББ и поражением кишечника [9–11], однако роль исследования сывороточного КЛП изучена недостаточно. По данным разных авторов, существует значительная корреляция сывороточного уровня КЛП (но не фекального КЛП) с содержанием СРБ, и его определение в крови может быть более информативным для оценки системного воспаления [12].

В настоящее время отсутствуют надежные лабораторные показатели для оценки активности ББ [13]. Наиболее широко используемые в реальной клинической практике острофазовые показатели – СОЭ и СРБ – обладают низкой чувствительностью в диагностике активной формы ББ [14].

Цель работы – изучить уровень сывороточного КЛП при ББ.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 90 пациентов с ББ (35 женщин и 55 мужчин) и 30 здоровых лиц контрольной группы (22 женщины и 8 мужчин). Медиана возраста больных составила 32 [26; 37] года, лиц контрольной группы – 30 [25; 37] лет.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой; протокол №25 от 23.12.2021).

Диагноз ББ устанавливался на основании Международных критериев ББ (International Criteria for Behcet's Disease, ICBD) 2014 г. [15]. Активность ББ оценивали с помощью индекса текущей активности ББ (Behcet's Disease Current Activity

Form, BDCAF), который позволяет выделять низкую (0–1 балл), умеренную (2–3 балла) и высокую (4–12 баллов) активность ББ [16]. Для оценки степени тяжести ББ использовалась классификация С.С. Zouboulis [17].

Частота клинических проявлений ББ за весь период заболевания и на момент включения в исследование в соответствии с критериями ICBD 2014 г. и частота некритериальных проявлений ББ представлены в табл. 1. Как следует из табл. 1, за весь период болезни у пациентов наиболее часто встречались такие клинические проявления, как афтозный стоматит (100%), поражение кожи (94%), язвы гениталий (76%) и поражение суставов (76%). Из тяжелых симптомов ББ в большинстве случаев регистрировались поражение глаз (44%), поражение кишечника (23%) и сосудов (16%). На момент включения в исследование основная часть пациентов с ББ имела поражение кожи (70%), суставов (59%), афтозный стоматит (67%) и увеит (19%).

У большинства больных отмечались умеренная текущая активность заболевания (медиана BDCAF – 3 [1; 4] балла) и высокая степень тяжести заболевания по С.С. Zouboulis (53%).

Таблица 3. Уровень КЛП у пациентов с ББ
Table 3. Level of CLP in patients with BD

Показатель	Уровень КЛП			p
	повышен (n=23)	не повышен (n=67)	ОШ (95% ДИ)	
Афтозный стоматит:				
есть	17 (74)	43 (64)	1,58 (0,55–4,55)	0,45
нет	6 (26)	24 (36)		
Язвы гениталий:				
есть	3 (13)	4 (6)	2,34 (0,49–11,46)	0,37
нет	20 (87)	63 (94)		
Пустулез:				
есть	19 (83)	39 (58)	3,41 (1,05–11,13)	0,044*
нет	4 (17)	28 (42)		
Узловая эритема:				
есть	4 (17)	4 (6)	3,32 (0,76–14,53)	0,19
нет	19 (83)	63 (94)		
Артрит:				
есть	4 (17)	1 (2)	13,89 (1,47–131,82)	0,014*
нет	19 (83)	66 (98)		
Поражение кишечника:				
есть	2 (9)	7 (10)	0,82 (0,16–4,24)	1,0
нет	21 (91)	60 (90)		
Увеит:				
есть	9 (39)	8 (12)	4,74 (1,55–14,48)	0,011*
нет	14 (61)	59 (88)		
Поражение нервной системы:				
есть	1 (4)	2 (3)	1,48 (0,13–17,09)	1,0
нет	22 (96)	65 (97)		
Поражение сосудов:				
есть	2 (9)	4 (6)	1,5 (0,26–8,79)	0,64
нет	21 (91)	63 (94)		
Положительный тест патергии, n (%) / N:				
есть	6 (38) / 16	12 (27) / 44	1,6 (0,48–5,37)	0,53
нет	10 (63) / 16	32 (73) / 44		
HLA-B51, n (%) / N:				
есть	15 (68) / 22	33 (53) / 62	1,88 (0,68–5,26)	0,32
нет	7 (32) / 22	29 (47) / 62		
Высокая активность ББ:				
есть	10 (44)	13 (19)	3,195 (1,149–8,887)	0,029*
нет	13 (57)	54 (81)		
BDCAF, Me [25-й; 75-й перцентили]	3 [3; 4]	2 [1; 3]	–	0,002*
Умеренная и высокая степень тяжести по С.С. Zouboulis:				
есть	16 (70)	48 (72)	0,91 (0,32–2,55)	1,0
нет	7 (30)	19 (28)		

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; N – число пациентов, которым проводилось исследование. * – p < 0,05.

У 22 (24%) из 90 пациентов до обращения в НИИР им. В.А. Насоновой иммуносупрессивная терапия не проводилась (табл. 2).

Все обследования проводились на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 (Sysmex, Япония). Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) осуществлялся по формуле: абсолютное количество нейтрофилов / абсолютное количество

лимфоцитов; расчет системного иммуновоспалительного индекса (systemic immune-inflammation index, SII) – по формуле: абсолютное количество нейтрофилов × количество тромбоцитов / абсолютное количество лимфоцитов. СОЭ оценивалась по методу Вестергрена.

Измерение уровня сывороточного СРБ проводилось иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Концентрацию КЛП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного

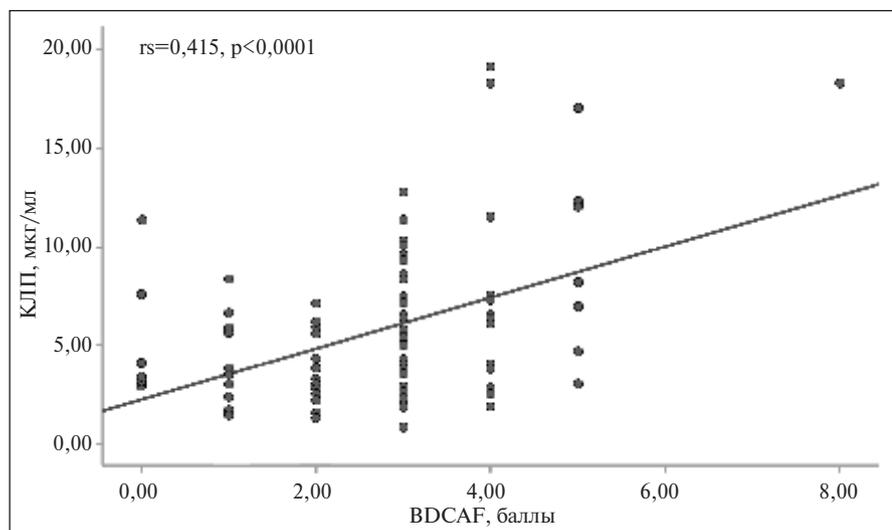


Рис. 1. Корреляция уровня КЛП с индексом активности BDCAF
Fig. 1. Correlation of the CLP value with the BDNCAF activity index

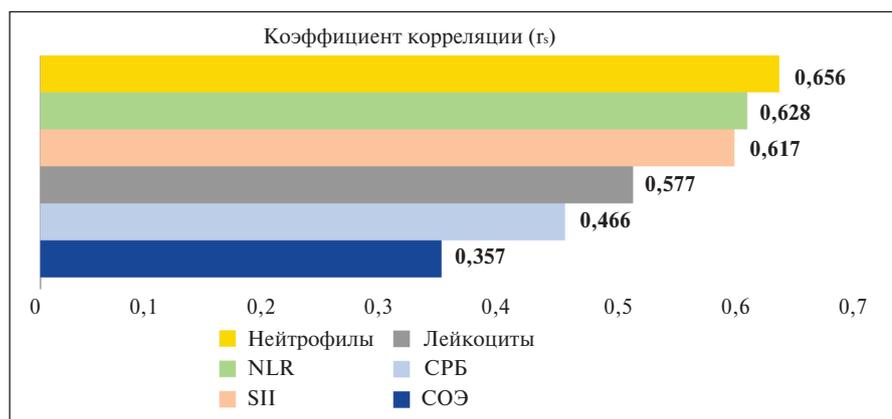


Рис. 2. Корреляция КЛП с показателями воспаления
Fig. 2. Correlation of CLP with inflammation indicators

анализа с использованием набора реагентов Bullmann Laboratories AG (Швейцария) согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя границы нормы КЛП была установлена по 95-му перцентилю значений здорового контроля и составила 7,17 мкг/мл.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics Version 26 для Windows (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные признаки сравнивались с использованием критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования применялся χ^2 (критерий Пирсона), при наличии минимального предполагаемого числа <10 – точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень КЛП в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов с ББ по сравнению со здоровыми (медиана – соответственно 4,08 [2,81; 7,25]

против 2,86 [2,15;3,92] мкг/мл, $p=0,003$). У 23 (26%) из 90 пациентов с ББ имелся повышенный уровень КЛП в сыворотке крови. Проанализирована связь концентрации КЛП с текущей клинической симптоматикой и активностью ББ (табл. 3). Как видно из табл. 3, у пациентов с повышенным уровнем КЛП на момент включения чаще регистрировались следующие симптомы: пустулез, артрит, активный увеит и высокая активность ББ.

Концентрация КЛП у больных с высокой активностью ББ была выше, чем у больных с низкой и умеренной активностью (медиана 6,47 [3,9; 11,68] и 3,16 [2,69; 6,44] мкг/мл соответственно; $p=0,003$).

Обнаружена прямая корреляция между уровнем КЛП и индексом активности BDCAF ($r_s=0,415$, $p<0,0001$; рис. 1). Выявлена также прямая корреляция содержания КЛП с уровнем СРБ ($r_s=0,466$, $p<0,0001$), СОЭ ($r_s=0,357$, $p=0,001$), числом лейкоцитов ($r_s=0,527$, $p<0,0001$), нейтрофилов ($r_s=0,656$, $p<0,0001$), NLR ($r_s=0,628$, $p<0,0001$) и SII ($r_s=0,617$, $p<0,0001$; рис. 2).

Обсуждение. В литературе имеются ограниченные данные об исследовании КЛП при ББ. Более высокий уровень КЛП при ББ по сравнению с контрольной группой был отмечен в ряде исследований [18–20]. В нашей работе также показано, что концентрация КЛП в сыворотке крови у пациентов с ББ выше, чем у здоровых лиц контрольной группы ($p=0,003$).

Роль КЛП как маркера воспаления была описана при других ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит и т. д. [21, 22]. Известно, что КЛП может превосходить СОЭ и СРБ по точности определения высокой активности РА [22]. По-прежнему существует неудовлетворенная потребность в надежных биомаркерах для объективного мониторинга воспалительной активности ББ [13]. Учитывая ключевую роль КЛП в патофизиологии острого и хронического воспаления, его уровень в крови может быть потенциальным биомаркером активности ББ [23]. Однако при ББ роль КЛП как показателя активности и воспаления мало изучена. Нами выявлена тесная связь между повышением концентрации КЛП и высокой активностью ББ (ОШ 3,195; $p=0,029$). Кроме того, уровень КЛП прямо коррелировал с BDCAF ($r_s=0,415$, $p<0,0001$), острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ), числом лейкоцитов, нейтрофилов и нейтрофильными индексами ($p<0,05$).

Полученные нами данные соответствуют результатам М. Torgutalp и соавт. [23], которые обнаружили связь между содержанием КЛП и активностью ББ, СОЭ и уровнем СРБ. Р. Oktayoglu и соавт. [18] исследовали КЛП у 48 больных.

У пациентов с высокой активностью ББ медиана уровня КЛП составила 1485 [1032; 2255] нг/мл против 1075 [820; 1450] нг/мл у больных с низкой активностью, однако эти различия не достигали статистической значимости ($p=0,083$) в связи с малым числом больных. А. Отта и соавт. [20] также указали, что уровень КЛП при активной форме ББ был несколько выше, чем при низкой активности, но эти различия также были незначимыми.

Результаты нашего исследования продемонстрировали сильную связь между повышенным уровнем КЛП и несколькими клиническими симптомами ББ на момент включения в исследование. У пациентов с повышенным уровнем КЛП чаще регистрировались активный увеит (ОШ 4,741; $p=0,011$), пустулез (ОШ 3,41; $p=0,044$) и артрит (ОШ 13,89; $p=0,014$). В исследованиях других авторов [17–19] взаимосвязь КЛП с клиническими проявлениями ББ не изучалась.

Интересным результатом настоящей работы явилось наличие связи между высоким уровнем КЛП и активным увеитом при ББ. В литературе приводятся данные о повышении КЛП у пациентов с острым задним увеитом [24] и острым переднем

неинфекционным увеитом [25, 26]. Однако при ББ связь КЛП с поражением глаз до настоящего времени не исследовалась.

Корреляция повышенного уровня КЛП с артритом при ББ ранее не была описана. Хорошо известно, что сывороточный уровень КЛП повышен при РА, ювенильном идиопатическом артрите и спондилоартритах [27, 28]. Обнаружен повышенный уровень КЛП в синовиальной жидкости и тканях пораженных суставов у пациентов с артритом [29]. При этом КЛП был связан с субклиническим воспалением суставов, выявленным при УЗИ [30].

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы продемонстрировали, что сывороточный уровень КЛП у пациентов с ББ повышен и ассоциирован с высокой активностью заболевания, активным увеитом, пустулезом и артритом. КЛП является новым перспективным биомаркером воспаления и активности ББ. Необходимы дальнейшие исследования роли сывороточного уровня КЛП в определении активности ББ, ответа на лекарственную терапию, ассоциации с клиническими проявлениями, прогнозировании риска рецидива и исходов у таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5): 553-563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):553-563. (In Russ.)].
- Le Joncour A, Sacoub P, Boulaftali Y, et al. Neutrophil, NETs and Behcet's disease: A review. *Clin Immunol*. 2023 May;250:109318. doi: 10.1016/j.clim.2023.109318.
- Нурбаева КС, Лисицына ТА, Лиля АМ, Решетняк ТМ. Роль нейтрофилов в патогенезе болезни Бехчета. Современная ревматология. 2022;16(4):74-79. [Nurbaeva KS, Lisitsyna TA, Lila AM, Reshetnyak TM. The role of neutrophils in the pathogenesis of Behcet's disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):74-79. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-74-79.
- Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther*. 2016 Nov;167: 120-131. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.015.
- Saviano A, Migneco A, Brigida M, et al. Serum Calprotectin in the Evaluation of Gastrointestinal Diseases: An Ace up Your Sleeve? *Medicina (Kaunas)*. 2024 May 5; 60(5):762. doi: 10.3390/medicina60050762.
- Копец-Медрек М, Widuchowska М, Kucharz EJ. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54(6): 306-309. doi: 10.5114/reum.2016.64907. Epub 2016 Dec 30.
- Jukic A, Bakiri L, Wagner EF, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*. 2021 Oct;70(10):1978-1988. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
- Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2023 May;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
- Özseker B, Sahin C, Özseker HS, et al. The Role of Fecal Calprotectin in Evaluating Intestinal Involvement of Behcet's Disease. *Dis Markers*. 2016;2016:5423043. doi: 10.1155/2016/5423043.
- Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32(3): 595-601. doi: 10.1111/jgh.13530.
- Hayashida M, Miyoshi J, Mitsui T, et al. Elevated fecal calprotectin and lactoferrin associated with small intestinal lesions in patients with Behcet disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1340-1346. doi: 10.1111/jgh.14995.
- Azramezani Kopei T, Shahrokh S, Mirzaei S, et al. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 Summer;12(3):183-189.
- Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the Diagnosis of Behcet's Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 23;13(1):41. doi: 10.3390/diagnostics13010041.
- Cantarini L, Pucino V, Vitale A, et al. Immunometabolic biomarkers of inflammation in Behcet's disease: relationship with epidemiological profile, disease activity and therapeutic regimens. *Clin Exp Immunol*. 2016 May;184(2): 197-207. doi: 10.1111/cei.12768.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107.
- Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Aug;38(8):728-33. doi: 10.1093/rheumatology/38.8.728.
- Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Jul-Aug;21(4 Suppl 30):S19-26.
- Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Apr;75(2):106-12. doi: 10.3109/00365513.2014.984319.
- Karada A. Serum Calprotectin and Iron Metabolism Biomarker Levels in Behcet's Disease. *Turkish Journal of Osteoporosis*. 2021; 27(3):140-144. doi: 10.4274/tod.galenos.2021.45403.
- Omnia A, Sandikci SC, Colak S, et al. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behcet's disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Dec;35(6):609-613. doi: 10.5114/pdia.2017.71269.
- Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревмато-

- логия. 2018;56(4):494-499.
[Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):494-499. (In Russ.).]
22. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmarti R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Nov 3;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025.
23. Torgutalp M, Kelesoglu Dincer A, Yayla E, et al. Serum calprotectin levels in behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:504.
24. Olson JA, Forrester M, Clohessy PA, et al. Calprotectin is raised in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1996;4(2):91-8. doi: 10.3109/09273949609079638.
25. Abd El Megeed Nage S, Esmail A. Calprotectin as a Biomarker for Diagnosis and Severity of Acute Noninfectious Anterior Uveitis in Egyptian Patients. *Clin Ophthalmol*. 2022 Dec 13;16:4109-4120. doi: 10.2147/OPTH.S389780.
26. Song G, Huang J, Deng Y, et al. The Expression of Calprotectin and Factors in TLR4/NF- B/MyD88 Pathway in Patients with Idiopathic Acute Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(7):1144-1148. doi: 10.1080/09273948.2018.1485956.
27. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020 May 6;22(1):105. doi: 10.1186/s13075-020-02190-3.
28. Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106948. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106948.
29. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Apr;242(8):859-873. doi: 10.1177/1535370216681551. Epub 2016 Jan 1.
30. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, et al. Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165498. doi: 10.1371/journal.pone.0165498.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.07.2024/17.09.2024/21.09.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 122040400024-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific topic № 122040400024-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Голоева Р.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>