

Первичный васкулит внутренней сонной, позвоночной артерий и их основных ветвей: роль неоптерина и кальпротектина

М.С. Легенько, Л.А. Калашникова, А.А. Шабалина, Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, М.В. Костырева, М.В. Древаль, Т.А. Лесных

Первичный васкулит (ПВ) внутренней сонной и позвоночной артерий (ВСА/ПА) и их основных ветвей – малоизвестная причина ишемического инсульта, развивающегося чаще всего в молодом возрасте, диагностика которого затруднена, а патогенез недостаточно изучен. В статье впервые представлены результаты изучения роли неоптерина и кальпротектина, являющихся биомаркерами воспаления, при ПВ центральной нервной системы. Суммарно обследовано 45 пациентов с ПВ ВСА/ПА, верифицированными с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга в режиме T1 dark-blood + fat-sat по накоплению контрастного вещества артериальной стенкой. У всех больных была изучена клиническая картина заболевания, у 39 пациентов исследованы уровни неоптерина и кальпротектина в сыворотке крови. Контрольная группа состояла из 21 здорового добровольца, все индивидуумы были сопоставимы по полу и возрасту. По результатам проведенного исследования установлено, что ПВ – одна из причин стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА, чаще всего их интракраниального отдела, которое может вовлекать и их ветви. Основное клиническое проявление ПВ – ишемический инсульт, имеющий ряд особенностей. Повышенный уровень кальпротектина и неоптерина является биомаркером воспаления сосудистой стенки и указывает на роль клеточного иммунитета в патогенезе ПВ ВСА/ПА и их ветвей. Согласно статистическому анализу, уровни неоптерина $\geq 6,25$ нмоль/л и кальпротектина $\geq 38,95$ мкг/г диагностически значимы для этого заболевания с чувствительностью 95 и 64% и специфичностью 81 и 67% соответственно.

Ключевые слова: первичный васкулит, внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, ишемический инсульт молодого возраста, неоптерин, кальпротектин.

Введение

Первичный васкулит (ПВ) центральной нервной системы (ЦНС), обозначаемый в литературе также как первичный ангиит, изолированный васкулит (ангиит) ЦНС, является малоизученным, плохо диагностируемым заболеванием,

поражающим исключительно сосуды головного, реже спинного мозга и их оболочек [1–4].

В соответствии с международной номенклатурой васкулитов (International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, 2012), он относится к васкулитам одного органа и не связан с какими-либо другими заболеваниями [5]. При ПВ ЦНС могут поражаться артерии разного калибра, что определяет гетерогенность клинической картины и необходимость применения разных методов диагностики для его верификации [5–7]. К крупным артериям, согласно международной номенклатуре, относятся аорта и ее ветви, к средним – висцеральные артерии и их ветви, к мелким – интрапаренхиматозные артерии, артериолы, капилляры [5]. Применительно к головному мозгу крупными являются внутренняя сонная артерия (ВСА) и позвоночная артерия (ПА), средними – средняя мозговая артерия (СМА), передняя мозговая артерия (ПМА), задняя мозговая артерия (ЗМА), базилярная артерия (БА), мелкими – внутримозговые (интрацеребральные) сосуды.

Диагностические критерии ПВ, поражающего мелкие и средние артерии ЦНС, были разработаны в 1988 г. американскими ревматологами L.H. Calabrese, J.A. Mallek [8]. Они включают: 1) наличие неврологического или психического дефекта, необъяснимого другими причинами; 2) наличие классических ангиографических признаков (распространенные чередующиеся участки расширения и сужения

ФГНБУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Марина Сергеевна Легенько – аспирант 3-го неврологического отделения.

Людмила Андреевна Калашникова – докт. мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. 3-го неврологического отделения.

Алла Анатольевна Шабалина – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой).

Лариса Анатольевна Добрынина – докт. мед. наук, зав. 3-м неврологическим отделением.

Камила Витальевна Шамтиева – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики общеклинической группы, Центра заболеваний периферической нервной системы.

Марина Владимировна Костырева – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой).

Марина Владимировна Древаль – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отделения лучевой диагностики.

Татьяна Александровна Лесных – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики.

Контактная информация: Легенько Марина Сергеевна, aageenka.marusya@bk.ru

артерий) или гистопатологических проявлений ПВ ЦНС; 3) отсутствие признаков системного васкулита или любых других заболеваний, которые могли бы вызывать сходные ангиографические или морфологические изменения.

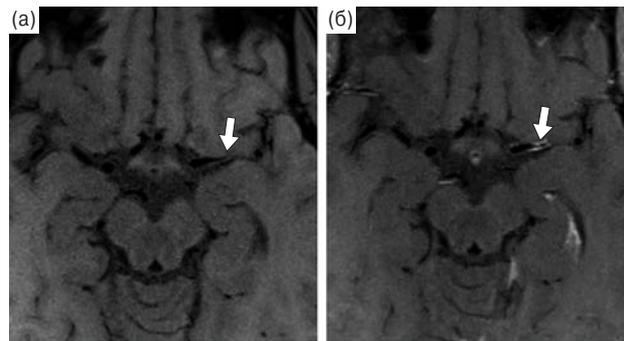
Диагностические критерии ПВ крупных артерий, а именно ВСА и ПА, не разработаны, так как до недавнего времени отсутствовали способы его верификации.

Совершенствование методов нейровизуализации и разработка в 2007–2008 годах метода высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режиме T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (T1-weighted fat suppressed), а затем и от движущейся крови (T1-weighted fat and blood suppressed – режим dark blood (“темная кровь”)), выполняемого до и после введения контрастного вещества, впервые позволили верифицировать воспалительные изменения в стенках ВСА/ПА и начальных отделах СМА, ПМА, ЗМА и БА по накоплению ими контрастного вещества [9, 10].

Несмотря на появившуюся возможность верификации ПВ ВСА и ПА, его диагностика остается крайне затруднительной. Это связано с несколькими причинами: 1) с неизученностью клинических особенностей ПВ ВСА/ПА, так как в литературе имеются лишь единичные его описания [11, 12], а серийные исследования отсутствуют; 2) с разными причинами стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА, одной из которых является ПВ; 3) с трудностью лабораторной верификации ПВ ВСА/ПА, поскольку повышение скорости оседания эритроцитов, увеличение уровня С-реактивного белка, наблюдающиеся при системных васкулитах, для ПВ ЦНС нехарактерны. По этой причине изучение клинических проявлений ПВ ВСА/ПА и поиск чувствительных диагностически значимых биомаркеров воспаления являются весьма актуальными.

Неоптерин – это гетероциклическое соединение, состоящее из пиримидинового и пиазинового колец, которое продуцируется моноцитами, макрофагами и дендритическими клетками, оно является компонентом системы клеточного иммунитета и отражает наличие провоспалительного состояния [13]. Кальпротектин – гетеродимер, образованный двумя белками. Он продуцируется гранулоцитами, моноцитами и макрофагами после их активации различными патогенами или поврежденной тканью, способствует выработке провоспалительных цитокинов, а также активирует эндотелий, вызывает его провоспалительный и тромбогенный ответ, повышает проницаемость, а иногда приводит к апоптозу и некрозу эндотелиальных клеток [14, 15]. Как неоптерин, так и кальпротектин являются чувствительными маркерами воспаления, уровень которых повышен при различных ревматологических заболеваниях и васкулитах, что теоретически обосновывает их изучение при ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей.

Целью исследования являлись изучение клинической картины ПВ ВСА/ПА и оценка клинического значения уров-



Магнитно-резонансные томограммы головного мозга, режим T1 dark-blood + fat-sat: а – до введения контрастного вещества – утолщение стенки СМА (стрелка); б – после введения контрастного вещества – его интенсивное накопление стенкой СМА (стрелка).

ней неоптерина и кальпротектина в периферической крови у больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей.

Материал и методы

В период с января 2012 г. по сентябрь 2019 г. в ФГБНУ “Научный центр неврологии” было обследовано 45 пациентов (26 мужчин, 19 женщин; средний возраст $37,5 \pm 11,5$ года) с ПВ ВСА/ПА и их ветвей. Критерии включения в исследование были следующими: 1) наличие стеноокклюзирующего поражения ВСА/ПА или их ветвей, не связанного с атеросклерозом и диссекцией; 2) накопление контрастного вещества стенкой этих артерий в режиме T1 dark-blood + fat-sat (рисунок); 3) исключение вторичного характера васкулита на основании клинических и лабораторных данных (исследование антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антител и антигенов вируса простого герпеса (I + II), вируса герпеса зостер, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр); 4) отсутствие инфекционного заболевания в течение 1 мес до исследования неоптерина и кальпротектина; 5) наличие информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Группу контроля составил 21 здоровый доброволец, сопоставимый по возрасту и полу, не имеющих клинических и МРТ-признаков сосудистой патологии головного мозга. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Исследование уровней неоптерина и кальпротектина в периферической крови было проведено у 39 больных в следующие периоды ишемического нарушения мозгового кровообращения (НМК): острый (менее 1 мес) или подострый (от 1–3 мес) (18 больных, 46%), через 3–12 мес после последнего НМК (11 больных, 28%), более чем через 1 год после последнего НМК (10 больных, 26%). Исследование проводилось иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реагентов eBioscience Bender MedSystems (Австрия), R&D Systems (США, Китай), АО “Вектор-Бест” (Россия). При всех исследованиях применялись калибраторы фирм-производителей реагентов.

Определение осуществлялось в дублях на микропланшетном фотометре-ридере «РеалБест» (Россия).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных и порядковых переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных – среднее и стандартное отклонение. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Тип распределения количественных переменных оценивали при помощи построения и оценки частотных гистограмм, а также при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели с нормальным типом распределения сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента. Количественные показатели с типом распределения, отличающимся от нормального, сравнивали при помощи критерия Манна–Уитни. Для оценки предсказательной способности отдельных показателей в развитии ожидаемых исходов проводился ROC-анализ (ROC – receiver operator characteristic (рабочая характеристика приемника)) с определением площади под кривой и оптимальных пороговых значений с оценкой их чувствительности и специфичности.

Результаты

Основным клиническим проявлением ПВ ВСА/ПА и их ветвей был ишемический инсульт (ИИ) (43 из 45 больных, 96%). У 24 больных (56%) он сочетался с преходящими НМК (ПНМК), которые предшествовали ему в период от нескольких дней до 4 лет (в среднем 7 мес) или развивались как до, так и после ИИ. Уровень бодрствования в остром периоде ИИ чаще всего не изменялся (39 больных, 91%), реже (9%) наблюдалась кратковременная утрата сознания или оглушение. Головная боль в остром периоде ИИ отмечена у 13 больных (30%). Тяжесть ИИ согласно NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национальных институтов здоровья США) чаще всего (37 больных, 86%) была легкой или умеренной, а функциональное восстановление по данным mRS (modified Rankin Scale – модифицированная шкала Рэнкина) – полным или хорошим (30 больных, 70%). Рецидивы инсульта через временной интервал от 28 дней до 3 лет наблюдались у 20 (47%) из 43 больных.

Преходящие НМК как единственное проявление ПВ ВСА имели место у 1 больного (2%), синдром Толосы–Ханта (поражение глазодвигательного нерва и 1-й ветви тройничного нерва, расположенных рядом с кавернозной частью ВСА) отмечен у 1 пациента (2%).

В большинстве случаев (39 больных, 87%) поражалась система сонных артерий: ВСА (26 больных, 58%), что у 10 больных (22%) сочеталось с вовлечением СМА и/или ПМА, общей сонной артерии (2 больных, 4%). Реже вовлекалась ПА (6 больных, 13%), что в 1 случае сочеталось с поражением БА. Сочетанное поражение ВСА и ПА имелось

у 2 больных (4%). Двустороннее поражение отмечено у 13 пациентов (29%). Уровень поражения артерий был следующим: интракраниальный – 54% случаев, экстракраниальный – 15%, сочетанный – 31%.

При исследовании уровней неоптерина и кальпротектина в периферической крови у больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей было обнаружено их статистически значимое повышение по сравнению с контролем: неоптерин – $9,32 \pm 2,82$ против $5,42 \pm 1,22$ нмоль/л ($p = 0,000$), кальпротектин – $44,64 \pm 9,87$ против $35,31 \pm 8,18$ мкг/г ($p = 0,002$).

Диагностическая ценность повышенных значений кальпротектина и неоптерина в распознавании ПВ ВСА/ПА и их ветвей была оценена с помощью ROC-анализа. Было установлено, что пороговые значения неоптерина $6,25$ нмоль/л и кальпротектина $38,95$ мкг/г с чувствительностью 95 и 64% и специфичностью 81 и 67% соответственно диагностически значимы для определения ПВ ВСА/ПА и их ветвей (площадь под кривой 0,938 и 0,742 соответственно).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ПВ ВСА/ПА и их основных ветвей (СМА, ПМА, БА) является одной из причин стеноокклюзирующего поражения, приводящего к ишемическим НМК. Последние имеют ряд клинических особенностей, которые необходимо учитывать при выяснении генеза инсульта. Наиболее часто они развиваются в молодом возрасте, несколько чаще у мужчин. В большинстве случаев НМК происходят в системе ВСА, вовлекая ее интракраниальный отдел, что отличает их от НМК вследствие диссекции, другой причины ИИ в молодом возрасте, чаще всего локализующейся экстракраниально и одинаково часто поражающей ВСА и ПА [16]. Наличие у больных головной и шейной боли в остром периоде ИИ или за несколько дней до него нехарактерно для ПВ ВСА/ПА, что также отличает его от НМК при диссекции, для которых она патогномична. У половины больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей развитию ИИ в среднем за несколько месяцев предшествуют ПНМК, что клинически отражает постепенное нарастание стеноокклюзирующего процесса. Последний создает благоприятные условия для развития коллатерального кровообращения, это, в свою очередь, определяет легкую или умеренную тяжесть ИИ и хорошее функциональное восстановление, что наблюдалось у 86 и 70% наших больных соответственно. Наличие рецидивов ИИ по прошествии 1 мес или нескольких лет почти у половины больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей обусловлено персистенцией или нарастанием стеноокклюзирующего процесса, что также отличает их от больных с диссекцией ВСА/ПА, для которой не характерны рецидивы инсульта через 1 мес и более после первого эпизода ишемии и при которой часто происходит спонтанная реканализация артерии.

Несмотря на клинические особенности ИИ при ПВ, которые можно использовать при уточнении его генеза, а также нейровизуализационный феномен накопления кон-

трастного вещества стенкой пораженной артерии, отражающий наличие в ней воспалительных изменений, актуальным является поиск диагностически значимых лабораторных маркеров воспаления.

В настоящей работе впервые у большой группы больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей (39 человек) были исследованы неоптерин и кальпротектин – биомаркеры воспаления. Их уровень оказался статистически значимо повышенным в сравнении со здоровым контролем: среднее значение кальпротектина у больных ПВ ВСА/ПА и их ветвей составило $44,64 \pm 9,87$ мкг/г против $35,31 \pm 8,18$ мкг/г в контроле ($p = 0,002$), а неоптерина – $9,32 \pm 2,82$ нмоль/л против $5,42 \pm 1,22$ нмоль/л в контроле ($p = 0,000$). Повышенный уровень кальпротектина, который в основном продуцируется нейтрофилами и моноцитами, активированными различными патогенами, косвенно указывает на роль клеточного иммунитета в развитии ПВ ВСА/ПА и их ветвей, а также на роль внешних патогенов в инициации воспалительных изменений артериальной стенки. Взаимодействие кальпротектина через Toll-подобные рецепторы 4 с различными клетками, в том числе с клетками сосудистой стенки (эндотелий, фибробласты, гладкомышечные клетки), приводит к выработке провоспалительных цитокинов, вызывающих активацию эндотелия, повышение его провоспалительного, тромбогенного потенциала и увеличение проницаемости, а также вызывает апоптоз и некроз эндотелия [17], что в целом способствует развитию воспалительных изменений в сосудистой стенке ВСА/ПА и их основных ветвей. Кальпротектин является известным биомаркером воспаления при системных васкулитах и различных ревматологических заболеваниях. Его уровень повышен при системной красной волчанке, болезни Бехчета, АНЦА-ассоциированном васкулите (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела), гигантоклеточном васкулите и коррелирует с активностью заболевания [18–25]. Кроме того, повышение уровня кальпротектина отмечается при других заболеваниях (деменция, злокачественные новообразования, атеросклероз), в развитии которых имеет значение воспаление [26–30]. Всё это указывает на то, что кальпротектин является универсальным биомаркером воспаления. При этом он более чувствителен, чем С-реактивный белок, и позволяет обнаруживать минимальное остаточное воспаление [31].

Неоптерин – второй исследованный нами биомаркер воспаления, уровень которого был повышен. Его продукция, так же как и кальпротектина, связана с активацией клеточного иммунитета, что еще раз подтверждает его роль в патогенезе ПВ ВСА/ПА и их ветвей. Неоптерин продуцируется моноцитами, макрофагами и дендритическими клетками при их стимуляции интерфероном- γ , который, в свою очередь, высвобождается активированными лимфоцитами [11]. Неоптерин является универсальным маркером воспаления сосудистой стенки, поскольку повышение его уровня обнаруживается при различных заболеваниях, для которых

характерен воспалительный процесс, таких как системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, гранулематозный полиангиит, болезнь Бехчета [32, 33]. Патогенетическое значение неоптерина в развитии воспалительных изменений сосудистой стенки окончательно не ясно: традиционное представление о неоптерине как о провоспалительном и проатерогенном факторе было поколеблено результатами экспериментальных исследований, проведенных в Японии, которые продемонстрировали его противовоспалительное действие в развитии атеросклеротических бляшек [34]. Несмотря на дискутабельность механизма действия неоптерина, его ассоциация с воспалительными изменениями сосудистой стенки достоверно установлена.

В заключение следует еще раз отметить, что ПВ является одной из малоизвестных причин стенооокклюзирующего поражения ВСА/ПА и их основных ветвей (СМА, ПМА и БА), которое клинически проявляется ишемическими НМК, а иногда – синдромом Толосы–Ханта. В развитии воспалительных изменений артериальной стенки ведущее значение имеет нарушение клеточного иммунитета, на что косвенно указывает повышение уровней кальпротектина и неоптерина, которые могут использоваться как лабораторные биомаркеры воспалительного изменения артериальной стенки.

Список литературы

1. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Israel Medical Association Journal* 2017 Jul;19(7):448-53.
2. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillemin L, Zuber M, Touzé E, Naggara O, Pagnoux C. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford, England)* 2017 Mar;56(3):439-44.
3. Amara AW, Bashir K, Palmer CA, Walker HC. Challenges in diagnosis of isolated central nervous system vasculitis. *Brain & Behavior* 2011 Sep;1(1):57-61.
4. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Archives of Neurology* 2009 Jun;66(6):704-9.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillemin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of asculitides. *Arthritis and Rheumatism* 2013 Jan;65(1):1-11.
6. Maclaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005 Sep;98(9):643-54.
7. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJH, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J 3rd, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of Neurology* 2007 Nov;62(5):442-51.
8. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988 Jan;67(1):20-39.
9. Küker W, Gaertner S, Nagele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, Rothwell PM, Herrlinger U. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 2008;26(1):23-9.
10. Saam T, Habs M, Pollatos O, Cyran C, Pfefferkorn T, Dichgans M, Dietrich O, Glaser C, Reiser M, Nikolau K. High-resolution black-blood contrast-enhanced T1 weighted images for the diagnosis

- and follow-up of intracranial arteritis. *The British Journal of Radiology* 2010 Sep;83(993):e182-4.
11. Fukuma K, Kowa H, Nakayasu H, Nakashima K. Atypical arteritis in internal carotid arteries: a novel concept of isolated internal carotid arteritis. *Yonago Acta Medica* 2016 Sep;59(3):248-54.
 12. Ivancic BD, Jovanovic I, Ljevack J, Poljakovic Z. Sixth cranial nerve palsy and ipsilateral segmental carotid arteritis after tooth alveolectomy. *Neurological Sciences* 2019 Sep;40(9):1975-7.
 13. Ghisoni K, Martins RP, Barbeito L, Latini A. Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule. *Journal of Psychiatric Research* 2015 Dec;71:134-9.
 14. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, Hirono K, Ichida F, Foell D, Kehrel B, Gerke V, Sorg C, Roth J. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 2005 Apr;105(7):2955-62.
 15. Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K, Roth J. MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood* 2007 Mar;109(6):2453-60.
 16. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: ВАКО; 2013. 208 с.
 17. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)* 2017;242(8):859-73.
 18. Kuruto R, Nozawa R, Takeishi K, Aral K, Yokota T, Takasaki Y. Myeloid calcium binding proteins: expression in the differentiated HL-60 cells and detection in sera of patients with connective tissue diseases. *Journal of Biochemistry* 1990 Oct;108(4):650-3.
 19. Soyfoo M, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2009 Oct;36(10):2190-4.
 20. Haga H, Brun J, Berntzen H, Cervera R, Khamashta M, Hughes G. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus* 1993 Feb;2(1):247-50.
 21. Lood C, Stenström M, Tydén H, Gullstrand B, Källberg E, Leanderson T, Truedsson L, Sturfelt G, Ivars F, Bengtsson AA. Protein synthesis of the pro-inflammatory S100A8/A9 complex in plasmacytoid dendritic cells and cell surface S100A8/A9 on leukocyte subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2011 Apr;13(2):R60.
 22. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, Bozkurt M, Bozan T, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behçet's disease and its association with disease activity and quality of life. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2015 Apr;75(2):106-12.
 23. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, Lyons PA, Smith KGC, Pusey CD, Cook HT, Salama AD. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney International* 2013 Jun;83(6):1150-8.
 24. Draibe JB, Pepper RJ, Merkel PA, Salama AD; RAVE-ITN Investigators. Serum calprotectin and disease relapse in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology* 2014 Jan;66:S818.
 25. Foell D, Hernández-Rodríguez J, Sánchez M, Vogl T, Cid MC, Roth J. Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis. *The Journal of Pathology* 2004 Nov;204(3):311-6.
 26. Horvath I, Jia X, Johansson P, Wang C, Moskalenko R, Steinau A, Forsgren L, Wågberg T, Svensson J, Zetterberg H, Morozova-Roché L. Pro-inflammatory S100A9 protein as a robust biomarker differentiating early stages of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience* 2016 Jan;7(1):34-9.
 27. Markowitz J, Carson WE 3rd. Review of S100A9 biology and its role in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013 Jan;1835(1):100-9.
 28. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *Journal of Leukocyte Biology* 2009 Sep;86(3):557-66.
 29. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Lambert RGW, Hermann KGA, Garnero P, Johansen JS, Madsen O, Hansen A, Hansen MS, Thamsborg G, Andersen LS, Majgaard O, Loft AG, Eriksen J, Asmussen KH, Jurik AG, Møller J, Hasselquist M, Mikkelsen D, Østergaard M. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis and Rheumatism* 2011 Dec;63(12):3789-800.
 30. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *British Journal of Rheumatology* 1996 Nov;35(11):1161-8.
 31. Hurnakova J, Zavada J, Hanova P, Hulejova H, Klein M, Mann H, Sleglova O, Olejarova M, Forejtova S, Ruzickova O, Komarc M, Vencovsky J, Pavelka K, Senolt L. Serum calprotectin (S100A8/9): an independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2015 Sep;17(1):252.
 32. Samsonov MY, Tiltz GP, Egorova O, Reibnegger G, Balabanova RM, Nasonov EL, Nasonova VA, Wachter H, Fuchs D. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995 Feb;4(1):29-32.
 33. Nasonov E, Samsonov M, Beketova T, Semenkova L, Wachter H, Fuchs D. Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1995 May-Jun;13(3):353-6.
 34. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K, Watanabe R, Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Koba S, Kobayashi Y, Hirano T, Watanabe T. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association* 2018 Feb;7(3):e007359.

Primary Vasculitis of the Internal Carotid, Vertebral Arteries and Their Main Branches: Role of Neopterin and Calprotectin

M.S. Legenko, L.A. Kalashnikova, A.A. Shabalina, L.A. Dobryнина, K.V. Shamtiyeva, M.V. Kostyreva, M.V. Dreval, and T.A. Lesnykh

Primary vasculitis (PV) of the internal carotid and vertebral arteries (ICA/VA) and their main branches is a poorly known cause of ischemic stroke. It often emerges at a young age, is challenging to diagnose, and its pathogenesis is not well understood. The paper presents original results obtained from the study of the role of inflammation biomarkers neopterin and calprotectin in PV of the central nervous system. A total of 45 patients with PV of ICA/VA were examined. Diagnosis of PV was confirmed by magnetic resonance imaging of the brain (dark-blood T1 + fat-sat) which demonstrated accumulation of the contrast agent in the arterial wall. Disease clinical presentation was analyzed in all patients, and serum levels of neopterin and calprotectin were studied in 39 patients. The control group consisted of 21 age- and sex-matched healthy volunteers. Our study demonstrated that PV can be one of the causes of steno-occlusive lesions of the ICA/VA, more frequently of their intracranial section, and can also involve their branches. Ischemic stroke is the main clinical manifestation of PV, which has a number of specific features. Increased levels of calprotectin and neopterin are biomarkers of vascular wall inflammation and suggest the role of cellular immunity in the pathogenesis of PV of ICA/VA and their branches. According to statistical analysis, levels of neopterin >6.25 nmol/l and calprotectin ≥ 38.95 $\mu\text{g/g}$ are diagnostically significant for this disorder with a sensitivity of 95 and 64% and a specificity of 81 and 67%, respectively.

Key words: primary vasculitis, internal carotid artery, vertebral artery, ischemic stroke in the young, neopterin, calprotectin.