

Сывороточный кальпротектин в роли маркера активации аутоиммунитета при ревматических заболеваниях

С. С. Спицина^{1, 2}, Л. Н. Шилова², Е. Э. Мозговая¹, С. А. Бедина¹, А. С. Трофименко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Кальпротектин – гетеродимер, образованный двумя белками, S100A8 и S100A9, которые в основном продуцируются активированными моноцитами и нейтрофилами. Роль кальпротектина в патогенезе, диагностике и мониторинге ревматических заболеваний привлекает большое внимание в последние годы. Согласно современным данным, циркулирующий сывороточный кальпротектин может рассматриваться в качестве маркера воспалительного процесса, обусловленного активностью нейтрофилов. Обнаружена связь между его высоким уровнем с некоторыми тяжелыми проявлениями аутоиммунных заболеваний, например, такими как гломерулонефрит, фиброз легких. Также представляет интерес его потенциальная роль мишени для лекарственной терапии, индикатора прогноза терапевтического ответа на лечение. В данной статье рассмотрены ключевые биологические функции кальпротектина, которые могут быть вовлечены в этиопатогенез ревматологических заболеваний, представляющие его потенциальное использование в качестве биомаркера данных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сывороточный кальпротектин, нейтрофильные внеклеточные ловушки, ревматоидный артрит, болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, системная склеродермия, АНЦА-ассоциированные васкулиты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serum calprotectin as a marker of autoimmunity activation in rheumatologic diseases

S. S. Spitsina^{1, 2}, L. N. Shilova², E. E. Mozgovaya¹, S. A. Bedina¹, A. S. Trofimenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Calprotectin is a heterodimer formed by two proteins, S100A8 and S100A9, which are mainly produced by activated monocytes and neutrophils. The role of calprotectin in the pathogenesis, diagnosis and monitoring of rheumatic diseases has attracted a high attention in the last years. According to modern data, circulating serum calprotectin can be considered as a marker of the inflammatory process due to neutrophil activity. An association between its high level and some severe manifestations of autoimmune diseases, such as glomerulonephritis and pulmonary fibrosis, has been found. Also, of interest is its potential role as a target for drug therapy, an indicator of prognosis of therapeutic response to treatment. This article reviews the key biological functions of calprotectin that may be involved in the pathogenesis of rheumatologic diseases, presenting its potential use as a biomarker of these pathologies.

KEYWORDS: serum calprotectin, neutrophil extracellular traps, rheumatoid arthritis, adult Still's disease, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, ANCA-associated vasculitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Нейтрофилы являются одними из важнейших клеток иммунной системы, играющими ключевую роль в защите организма от патогенов путем различных механизмов, включая фагоцитоз и дегрануляцию цитоплазматических белков с бактерицидной активностью. Помимо этих механизмов нейтрофилы, выполняя свою функцию, способны создавать внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs). NETs содержат гранулярные белки (например, катепсин G, миелопероксидазу, лизоцим), пероксисомальные (каталазу и др.), гликолитические ферменты (например, альдолазу, глюкокиназу, пируваткиназу, α-енолазу), компоненты клеточного ядра (например, гистоны H2A, H3 и H4), цитоплазмы (S100A8, S100A9 и S100A12) и цитоскелета (например, актин, пластин-2) [1]. Однако полный состав NETs до сих пор остается неизученным.

NETs обладают не только защитными функциями, но могут оказывать и цитотоксические эффекты, высвобождая нуклеиновые кислоты и белки в роли антигенов, и тем самым стимулировать аутоиммунные реакции. Белки, содержащиеся в NETs, могут представлять собой мишень для образования иммунных комплексов и аутоантител, вызывая дальнейшую стимуляцию образования NETs и приводя к порочному кругу [2].

Одним из содержащихся в NETs белком является кальпротектин. Кальпротектин (S100A8/A9) представляет собой гетеродимер, образованный двумя белками, S100A8 и S100A9, составляющими половину цитозольных белков моноцитов и нейтрофилов. Имеет разные синонимы: миелоид-родственные белки-8 и -9 (MRP-8 и MRP-9); белки, родственные фактору ингибирования миграции макрофагов, 8 и 14 кДа (MRP-8 и MRP-14); кальгранулин А и В; алармины.

Участие S100A8 и S100A9 в воспалительном процессе известно на протяжении более 20 лет [3]. Также данные белки принимают участие в развитии злокачественных новообразований, деменции, ожирения и атеросклероза [4–7]. Доказана их роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника, что делает эти белки диагностическим биомаркером при обнаружении в кале [7–8]. Однако значение кальпротектина (S100A8/A9) в патогенезе ревматологических патологий продолжает изучаться, привлекая большое внимание в последнее десятилетие. Его применение в диагностике ревматических заболеваний у детей, таких как ювенильный идиопатический артрит, пурпура Шенлейна – Геноха, болезнь Кавасаки, криопирин-ассоциированные периодические синдромы и семейная средиземноморская лихорадка, уже неоднократно рассматривалось [9]. Недавние исследования показывают, что кальпротектин может выступать биомаркером при мониторинге активности аутоиммунных заболеваний и у взрослых [7].

Структура кальпротектина (S100A8/A9)

Белки S100A8 и S100A9, относящиеся к семейству S100, характеризуются общей структурой. В настоящее время идентифицировано более 20 членов семейства S100. Белок S100A8 состоит из 93 аминокислот и имеет молекулярную массу 10,8 кДа, S100A9 – из 114 аминокислот с молекулярной массой 13,2 кДа. Основной элемент каждого белка состоит из двух альфа-спиралей, соединенных центральной петлевидной областью. Оба белка способны связывать два иона кальция (Ca^{2+}) и другие двухвалентные металлы, включая цинк (Zn^{2+}). Связывание ионов влияет на конформационные изменения белков, способствуя образованию различных форм [10]. Белки S100A8 и S100A9 могут формировать разнообразные комплексы: гомодимеры (каждая субъединица образует димер самостоятельно), гетеродимеры (наиболее распространенная форма – комплекс $(\text{S100A8/A9})_2$), гетеротетрамеры (более крупные комплексы, образованные четырьмя белковыми единицами – $(\text{S100A8/A9})_4$). Наиболее биологически значимой формой является именно гетеродимерная структура S100A8/A9 [11].

Таким образом, белки S100A8 и S100A9 играют важную роль в клеточной сигнализации и функционировании иммунной системы благодаря своей способности к связыванию ионов и формированию устойчивых гетеродимерных комплексов.

Биологические свойства кальпротектина (S100A8/A9)

Белки S100A8 и S100A9, объединенные в комплексе кальпротектина, выполняют важные биологические роли в воспалительных процессах и иммунной защите организма. S100A8/A9 синтезируется главным образом в моноцитах и нейтрофилах во время ранних стадий дифференцировки. Активация продукции запускается распознаваемыми паттернами, такими как PAMPs (паттерны, ассоциированные с патогенными микроорганизмами) и DAMPs (молекулы повреждения ткани) [12].

Под воздействием определенных условий могут производить S100A8/A9 и другие типы клеток, включая эндотелиальные клетки, кератиноциты, остеокласты, хондроциты

и синовиоциты [13]. Комплекс S100A8/A9 способствует выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулируя воспалительные процессы; регулирует миграцию лейкоцитов и цитоскелетные перестройки, необходимые для передвижения клеток; обладает прямым антибактериальным эффектом путем хелатирования необходимых бактериям микроэлементов марганца (Mn^{2+}) и цинка (Zn^{2+}) [14].

S100A8/A9 играет ключевую роль в развитии воспалительных процессов, особенно связанных с поражением суставов. Его повышенные уровни обнаруживаются в суставных тканях и синовиальной жидкости, что свидетельствует о важной роли комплекса в развитии данных патологий [7, 10].

Роль S100A8/A9 в адаптивном иммунитете

Белковый комплекс S100A8/A9 выступает одним из важнейших медиаторов взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом, играющим центральную роль в регулировании иммунных реакций. S100A8/A9 стимулирует развитие аутореактивных CD8⁺ Т-клеток, усиливая реакцию на антигены, представляемые антиген-презентирующими клетками; участвует в передаче сигналов от CD40-лиганда, способствующих активации В-клеток и секреции антител. Нарушение естественной толерантности Т-клеток способствует развитию аутоиммунных состояний.

Исследования показали, что дефицит S100A8/A9 уменьшает производство провоспалительных цитокинов и аутоантител, подчеркивая важность этих белков в иницировании воспалительных реакций [15].

S100A8/A9 способен оказывать значительное влияние на баланс между провоспалительными и противовоспалительными процессами, являясь важным фактором поддержания гомеостаза иммунной системы.

S100A8/A9 при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся синовиальным воспалением, деструкцией суставного хряща и эрозией костной ткани.

Основным источником S100A8/A9 при РА являются макрофаги, полиморфно-ядерные нейтрофилы, а также синовиальные фибробласты и хондроциты. Через взаимодействие с рецепторами Toll-подобного типа 4 (TLR4) кальпротектин стимулирует воспалительный каскад, вызывая выработку провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и матриксных металлопротеиназ (MMP), способствующих деструкции суставного хряща. Хондроциты реагируют повышением выработки хондролитических лизосомальных протеаз, что дополнительно запускает активность пути ядерного фактора каппа-B (NF- κ B). Этот механизм повышает распад протеогликанов и снижает синтез новых компонентов хрящевой матрицы, вызывая постепенную деградацию суставного хряща [16–18].

Макрофаги, производящие S100A8/A9, способствуют нарушению баланса ремоделирования костной ткани, увеличивая ее разрушение. Остеокласты зависят от сигнала S100A8/A9, который ускоряет потерю костной массы путем стимуляции резорбционных процессов [19].

Высокие уровни S100A8/A9 обнаруживаются преимущественно у пациентов с активным течением РА, отражая степень воспалительного процесса. Наличие повышенного уровня S100A8/A9 в сыворотке крови, так же как и в синовиальной жидкости, тесно связано с наличием ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител [20, 21].

S100A8/A9 быстро снижается после начала лечения базисными противовоспалительными или биологическими препаратами, демонстрируя более выраженную динамику в сравнении с традиционными показателями воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). Изменения S100A8/A9 позволяют отслеживать эффективность проводимого лечения, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (iTNF- α), показывая обратную зависимость между уровнем S100A8/A9 и эффективностью терапии [22].

Влияние кортикостероидов на уровень S100A8/A9 остается предметом дискуссий. Одни исследования показывают снижение уровня S100A8/A9 на фоне стероидной терапии, тогда как другие сообщают о повышении одновременно с увеличением числа лейкоцитов [23, 24].

Уровень S100A8/A9 прямо коррелирует с результатами ультразвукового исследования суставов, особенно крупных, и обладает высокой способностью предсказывать наличие синовита [25]. Также S100A8/A9 ассоциирован с двумя показателями повреждения суставов: модифицированной шкалой Шарпа – ван дер Хейде и шкалой повреждения суставов при РА (RAAD). Пациенты с высоким S100A8/A9 имеют больше эрозивных изменений на рентгенограммах суставов, что предполагает более агрессивное течение заболевания [26].

Исследования на животных моделях показали, что блокирование S100A9, одного из компонентов кальпротектина, эффективно снижает выраженность симптомов артрита, открывая возможность разработки новых препаратов, нацеленных на этот белок [27].

Нормальный уровень S100A8/A9 может рассматриваться как маркер ремиссии РА.

Таким образом, определение воспалительных маркеров, включая сывороточный уровень S100A8/A9, может дополнительно повысить диагностику субклинической активности заболевания у пациентов с РА.

S100A8/A9 при болезни Стилла взрослых

Были проведены несколько исследований определения S100A8/A9 у пациентов с болезнью Стилла взрослых. Сывороточные уровни S100A8/A9 были выше у данных пациентов, чем в контрольной группе или при других аутоиммунных заболеваниях, включая РА, СКВ и синдром Шегрена, тем самым подтверждая его использование в качестве диагностического биомаркера. S100A8/A9 показал положительную корреляцию с лабораторными показателями, в частности, с ферритином и в меньшей степени с количеством лейкоцитов, СРБ и печеночными ферментами. Отрицательная корреляция была обнаружена с гемоглобином. S100A8/A9 также был связан с показателями активности заболевания и ответом на лечение. Не было обнаружено никакой связи с клиническими проявлениями, за исключением боли в горле, которая является одним из ранних проявлений заболевания [28, 29].

S100A8/A9 при анкилозирующем спондилоартрите

Имеющиеся исследования кальпротектина при спондилоартритах демонстрируют ряд интересных фактов.

Показано, что концентрация S100A8/A9 значительно повышается в синовиальной ткани больных, что свидетельствует о присутствии нейтрофилов и моноцитов. Исследование De Rycke et al. продемонстрировало увеличение содержания S100A8/A9 в синовиальной жидкости воспаленных суставов, сопровождающееся позитивной корреляцией с признаками местного воспаления [30].

Однако наблюдаются противоречивые результаты относительно уровня S100A8/A9 в сыворотке крови пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. Некоторые исследования указывают на его повышение, другие не отмечают достоверных различий с контрольной группой. Предположительно, периферическое поражение суставов ведет к повышению уровня S100A8/A9, что объясняет его нормальные значения у пациентов только с осевым поражением [31].

Большинство исследований не нашли значимых корреляций уровня S100A8/A9 с индексами активности заболевания (BASDAI, ASDAS) [32].

Несмотря на возможную перспективность применения S100A8/A9 как потенциального биомаркера анкилозирующего спондилоартрита, существующие литературные данные отличаются противоречивостью, требуют проведения дополнительных исследований.

Помимо суставов, высокий уровень S100A8/A9 обнаружен в слизистых оболочках, включая кишечник. Наличие субклинических воспалительных очагов в кишечнике может вносить вклад в общее повышение уровня S100A8/A9 в сыворотке крови, затрудняя прямую корреляцию с активностью основного заболевания [8, 32].

Сывороточный S100A8/A9 достоверно повышается у пациентов с увеитом, что может быть использовано в диагностике офтальмологических проявлений [33].

Лечение ингибиторами ФНО- α и ИЛ-17А приводит к быстрому снижению уровня S100A8/A9, что делает его эффективным инструментом мониторинга эффективности лечения [34].

Установлена взаимосвязь высокого исходного уровня S100A8/A9 с риском рентгенологического прогрессирования у пациентов с аксиальным спондилоартритом [34].

Таким образом, необходимы дополнительные исследования, позволяющие подтвердить роль S100A8/A9 как показателя ранней диагностики, активности заболевания и инструмента персонализированного подбора терапии.

S100A8/A9 при псориатическом артрите

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанным поражением суставов и кожных покровов, при котором не только нейтрофилы и моноциты могут выделять S100A8/A9, но и кератиноциты [35].

Ряд исследований подтвердил чувствительность и специфичность сывороточного S100A8/A9 как индикатора воспаления и степени тяжести ПсА. Уровень S100A8/A9 прямо коррелирует с числом пораженных суставов, индексом RICCI, но слабо ассоциируется с кожными симптомами.

После лечения метотрексатом изменение уровня S100A8/A9 оказалось более чувствительным индикатором эффективности терапии, чем классические маркеры [36].

Таким образом, использование S100A8/A9 в клинической практике имеет ряд преимуществ в ранней диагностике нарастания активности ПсА, оценке интенсивности воспалительного процесса, мониторинге эффективности лечения, прогнозировании возможных осложнений.

S100A8/A9 при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – это мультифакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хронической активацией иммунной системы с гиперпродукцией аутоантител. Одним из важных компонентов воспаления при СКВ является кальпротектин, продукция которого усиливается в ответ на стимуляцию иммунными комплексами, что увеличивает его концентрацию в крови и тканях.

Экстравазкулярный выход нейтрофилов сопровождается образованием нитей ДНК с прикрепленными молекулами S100A8/A9, формируя структуры NETs, усиливающих воспалительную реакцию.

Понимание роли S100A8/A9 для патогенеза СКВ перспективно в плане разработки таргетной терапии, направленной на ограничение активности S100A8/A9. Определение уровней кальпротектина может служить дополнительным методом диагностики и мониторинга активности СКВ, позволяя оценить эффективность применяемой терапии. Однако необходимо дальнейшее изучение путей активации и регуляции экспрессии S100A8/A9, чтобы окончательно подтвердить статус биомаркера и потенциальной цели терапии при СКВ.

Повышенная концентрация S100A8/A9 обнаруживается у пациентов с гломерулонефритом, особенно при наличии пролиферативных изменений [37].

S100A8/A9 активно экспрессируется в эпидермисе, особенно в зоне поражений кожи, где синтезируются кератиноцитами. Воздействие солнечного света провоцирует выброс S100A8/A9, усиливая воспаление и способствуя аутоиммунным нарушениям [38].

Положительная корреляция между уровнем S100A8/A9 с индексами активности и повреждения СКВ (SLEDAI, SLICC/ACR) подчеркивает его роль потенциального биомаркера активности заболевания. Даже при клиническом снижении активности СКВ сохраняется повышенная концентрация кальпротектина, что может указывать на продолжающееся субклиническое воспаление, ведущее к постепенному прогрессированию поражения органов [39].

Повышенные уровни S100A8/A9 обнаружены у пациентов с СКВ при наличии антител к двуспиральной ДНК и артрита [3].

S100A8/A9 ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Не найдено достоверной связи между уровнем S100A8/A9 и венозными тромбозами, несмотря на его участие в формировании тромботических процессов. Источником S100A8/A9 при СКВ могут быть и сосудистый эндотелий, где он стимулирует воспаление и развитие атеросклероза [39].

Дальнейшая работа над пониманием механизмов, ведущих к повышению уровня S100A8/A9, позволит улучшить диагностику и лечение СКВ, минимизируя риски развития тяжелых осложнений.

S100A8/A9 при синдроме Шегрена

Несколько исследований показали, что уровень кальпротектина в сыворотке крови и в слюне пациентов с синдромом Шегрена выше, чем в контрольной группе, что подтверждает его роль в воспалении. Не установлена четкая связь между уровнем S100A8/A9 и степенью выраженности лимфоцитарной инфильтрации в биоптатах слюнных желез [40]. Тем не менее определение уровня S100A8/A9 в слюне может оказаться удобным и неинвазивным способом оценки активности заболевания у пациентов с синдромом Шегрена.

У пациентов с синдромом Шегрена выявлена высокая распространенность атеросклероза сонных артерий, что связано с повышением уровня сывороточного кальпротектина независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие результаты предполагают, что S100A8/A9 является биомаркером субклинического атеросклероза при синдроме Шегрена [41].

S100A8/A9 при системной склеродермии

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое аутоиммунное заболевание, характеризующееся избыточным отложением коллагена и фиброзом внутренних органов, особенно легких и кожи.

Кальпротектин вырабатывается поврежденными кератиноцитами и плазмацитоидными дендритными клетками, активирует фибробласты, стимулируя их размножение и синтез профибротических цитокинов, что усугубляет фиброз [42].

Повышенные сывороточные уровни S100A8/A9 ассоциированы с такими проявлениями ССД, как легочный фиброз, поражение почек, миозит и артрит. Высокие концентрации S100A8/A9 в бронхоальвеолярной жидкости свидетельствуют о связи с развитием легочного фиброза, делая его перспективным маркером повреждения легких [42, 43].

S100A8/A9 при АНЦА-ассоциированных васкулитах

АНЦА-ассоциированные васкулиты – группа аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалением мелких кровеносных сосудов и присутствием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). В последние годы повышенное внимание уделяется исследованию в их патогенезе роли S100A8/A9.

Высокие уровни кальпротектина обнаружены на поверхности циркулирующих лейкоцитов и в сыворотке крови, что коррелирует с активностью заболевания лучше, чем показатель АНЦА [44].

S100A8/A9 присутствует в почечных клубочках, особенно в местах активного воспаления, таких как зоны фокального некроза и полулуний, что поддерживает гипотезу о его непосредственной роли в патогенезе. В модели с грызунами при дефиците S100A9 снижалась активность сосудистого воспаления, доказывая его роль в развитии васопатий [44].

Определение сыровоточного уровня S100A8/A9 может быть использовано для оценки эффективности лечения и своевременной диагностики васкулитов.

S100A8/A9 при гигантоклеточном артериите и ревматической полимиалгии

Клинические исследования с небольшими выборками пациентов продемонстрировали значительную роль S100A8/A9 в патогенезе гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии, обнаружив повышение его сыровоточного уровня в сравнении со здоровой контрольной группой. Концентрация кальпротектина коррелирует с острофазовыми маркерами и быстро снижается после начала стероидной терапии [45, 46].

Возможно, S100A8/A9 участвует в активации эндотелиальных клеток, что ведет к проникновению лейкоцитов из vasa vasorum в сосудистую стенку, вызывая хроническое воспаление.

Выводы

Кальпротектин (S100A8/A9) является белком острой фазы, вырабатывается активированными нейтрофилами, в отличие от цитокинов, относительно стабилен и легко измеряется методом иммуноферментного анализа в сыровотке крови, что делает его кандидатом на биомаркер воспалительных заболеваний. Однако следует учитывать сопутствующие неаутоиммунные воспалительные состояния, которые могут быть связаны с ревматическими заболеваниями и также повышать его уровень.

Интерес представляет возможная роль S100A8 и/или S100A9 как мишени лечения. Имеются данные, что ряд иммуномодуляторов, особенно генно-инженерных биологических агентов, снижают экспрессию S100A8/A9.

Кальпротектин может выступить более точным маркером по сравнению с традиционными, поскольку коррелирует с минимальным субклиническим воспалением и способен предсказывать рецидив при некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты. Высокие уровни S100A8/A9 в сыровотке также связаны с тяжелыми структурными повреждениями при РА, в меньшей степени при анкилозирующем спондилоартрите; гломерулонефритом при СКВ; фиброзом легких при ССД.

Таким образом, после проведения дополнительных исследований с определением пороговых значений кальпротектина может рассматриваться как маркер системного воспаления наряду с классическими при большинстве ревматологических заболеваний.

Список литературы / References

1. Homa-Mlak I, Mazurek M, Majdan A, Mlak R, Majdan M, Metelka-Massalska T. Serum Calprotectin – a NET Product – as a Biomarker of Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Center Case-Control Study from Poland. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 13; 28: e936534. DOI: 10.12659/MSM.936534
2. Barnado A, Crofford LJ, Oates JC. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016; 99 (2): 265–78. DOI: 10.1189/jlb.5BT0615-234R
3. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus.* 1993 Feb; 2 (1): 47–50. DOI: 10.1177/096120339300200108
4. Markowitz J, Carson WE 3rd. Review of S100A9 biology and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jan; 1835 (1): 100–9. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.10.003
5. Horvath I, Jia X, Johansson P, Wang C, Moskalenko R, Steinau A, Forsgren L, Wågberg T, Svensson J, Zetterberg H, Morozova-Roche LA. Pro-inflammatory S100A9 Protein as a Robust Biomarker Differentiating Early Stages of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2016 Jan 20; 7 (1): 34–9. DOI: 10.1021/acscchemneuro.5b00265
6. Krzylak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 Feb; 25 (1): 67–75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.01.005
7. 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
8. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov; 510: 556–565. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.025
9. Mariani A, Marsili M, Nozzi M, Faricelli R, Chiarelli F, Breda L. Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jan-Feb; 33 (1): 109–14.
10. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec; 50 (12): 3762–71. DOI: 10.1002/art.20631
11. Kornödörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol.* 2007 Jul 27; 370 (5): 887–98. DOI: 10.1016/j.jmb.2007.04.065
12. Omefto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr; 242 (8): 859–873. DOI: 10.1177/1535370216681551
13. Nukui T, Eshima R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Katagiri C, Hibino T, Huh NH. S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2008 May 15; 104 (2): 453–64. DOI: 10.1002/jcb.21639. PMID: 18044712
14. Sohnle PG, Hunter MJ, Hahn B, Chazin WJ. Zinc-reversible antimicrobial activity of recombinant calprotectin (migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14). *J Infect Dis.* 2000 Oct; 182 (4): 1272–5. DOI: 10.1086/315810
15. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, Klenner L, Kuhn A, Foell D, Sorokin L, Luger TA, Roth J, Beissert S. The Toll-like receptor 4 ligands Msp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med.* 2010 Jun; 16 (6): 713–7. DOI: 10.1038/nm.2150
16. Lin CR, Wei TY, Tsai HY, Wu YT, Wu PY, Chen ST. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J.* 2015 Dec; 29 (12): 5006–17. DOI: 10.1096/fj.15-273987
17. Baillet A, Trocme C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, Quéstant S, Sève M, Berger F, Juvin R, Morel F, Gaudin P. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology.* 2010; 49: 671–82.
18. Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000; 2: 361–67.
19. Grevers LC, de Vries TJ, Vogl T, Abdollahi-Roodsaz S, Sloetjes AW, Leenen PJ, Roth J, Everts V, van den Berg WB, van Lent PL. S100A8 enhances osteoclastic bone resorption in vitro through activation of Toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1365–75.
20. Brun JG, Haga HJ, Boe E, Kallay I, Lekven C, Berntzen HB, Fagerhol MK. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol.* 1992; 19: 85962–85962.
21. Hammer HB, Haavardsholm EA, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37: 179–82.
22. Tweekhuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, Joosten LAB, van Lent PL, Vogl T, van den Hoogen FJJ, Thurlings RM, den Broeder AA. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2018 Apr 9; 4 (1): e000654. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000654
23. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 125–8.
24. Hsu K, Passey RJ, Endoh Y, Rahimi F, Youssef P, Yen T, Geczy CL. Regulation of S100A8 by glucocorticoids. *J Immunol.* 2005; 174: 2318–26.
25. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Jan 12; 19 (1): 3. DOI: 10.1186/s13075-016-1201-0
26. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1093–1097. DOI: 10.1136/ard.2006.064741
27. Vogl T, Eisenblätter M, Völler T, Zenker S, Hermann S, van Lent P, Faust A, Geyer C, Petersen B, Roebrock K, Schäfers M, Bremer C, Roth J. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun.* 2014; 5: 4593–4593.
28. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J, Su Y. Serum calprotectin – a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan; 35 (1): 73–9. DOI: 10.1007/s10067-015-3108-6
29. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine.* 2018 May; 85 (3): 285–293. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
30. De Rycke L, Baeten D, Foell D, Kruithof E, Veys EM, Roth J, De Keyser F. Differential expression and response to anti-TNFalpha treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. *J Pathol.* 2005 May; 206 (1): 17–27. DOI: 10.1002/path.1758
31. Arias JL, Funes SC, Blas R, Collegari E, Elicabe RJ, Pérez MD, Munariz A, Pardo-Hidalgo R, Tamashiro H, Di Genaro MS. S100A8 alarmin supports IL-6 and metalloproteinase-9 production by fibroblasts in the synovial microenvironment of peripheral spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2023 Jan 9; 13: 1077914. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1077914
32. Cyperis H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, Drennan MB, Lavric M, Foell D, Cuvelier CA, De Vos M, Delanghe J, Van den Bosch F, Elewaut D. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul; 75 (7): 1357–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
33. Wang YQ, Dai XD, Ran Y, Cao Y, Lan CL, Guan JT, Liu C, Yang FM, Gan YJ, Liu BJ, Fang AW, Lin D, Gong XH, Cui RZ, Jin ZB, Qu J, Lu F, Chi ZL. Circulating S100A8/A9 Levels Reflect Intraocular Inflammation in Uveitis Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (1): 133–141. DOI: 10.1080/09273948.2018.1538461

34. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 19; 16 (4): 413. DOI: 10.1186/s13075-014-0413-4
35. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkötter C, Foell D, Pasparakis M, Roth J, Goebeler M. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006 Jul; 155 (1): 62–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x
36. Kane D, Roth J, Froesch M, Vogl T, Bresnahan B, FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun; 48 (6): 1676–85. DOI: 10.1002/art.10988
37. Davies JC, Midgley A, Carlsson E, Donohue S, Bruce IN, Beresford MW, Hedrich CM. Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. *RMD Open*. 2020 Jul; 6 (2): e001257. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001257
38. Gabrielsen TO, Dale I, Brandtzaeg P, Hoel PS, Fagerhol MK, Larsen TE, Thune PO. Epidermal and dermal distribution of a myelomonocytic antigen (L1) shared by epithelial cells in various inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Aug; 15 (2 Pt 1): 173–9. DOI: 10.1016/s0190-9622 (86) 70152-7
39. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsson A, Nived O, Sturfelt G, Truedsson L, Ivars F, Leanderson T, Bengtsson AA. Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov; 52 (11): 2048–55. DOI: 10.1093/rheumatology/ket263
40. Nordal HH, Brun JG, Halse AK, Madland TM, Fagerhol MK, Jonsson R. Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43 (1): 76–8. DOI: 10.3109/03009742.2013.848930
41. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano ÉV, Dias CC, Navarro TP, Nordal HH, Mydel PM, Brun JG, Brokstad KA, Gerdt E, Jonsson R, Valim V. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Nov-Dec; 34 (6): 1006–1012.
42. Xu X, Wu WY, Tu WZ, Chu HY, Zhu XX, Liang MR, Xue Y, Wang JC, Zou HJ. Increased expression of S100A8 and S100A9 in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A correlation with organ involvement and immunological abnormalities. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct; 32 (10): 1501–10. DOI: 10.1007/s10067-013-2305-4
43. Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G, Andersson-Sjöland A, Andréasson K, Scheja A, Westergren-Thorsson G, Bjerner L, Wuttge DM. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med*. 2013 Jul; 107 (7): 1079–86. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.015
44. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, Lyons PA, Smith KG, Pusey CD, Cook HT, Salama AD. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013 Jun; 83 (6): 1150–8. DOI: 10.1038/ki.2013.2
45. 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. *J Pathol*. 2004 Nov; 204 (3): 311–6. DOI: 10.1002/path.1660
46. Weyand CM, Ma-Krupa W, Goronzy JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmun Rev*. 2004 Jan; 3 (1): 46–53. DOI: 10.1016/S1568-9972 (03) 00064-8

Статья поступила / Received 20.04.25

Получена после рецензирования / Revised 21.04.25

Принята к публикации / Accepted 24.04.25

Сведения об авторах

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ². E-mail: ssspsitsina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5127-611X
Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ². E-mail: ludshilova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., в.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹. E-mail: nauka@pebma.org. ORCID: 0000-0003-0373-5072
Бедина Светлана Александровна, к.м.н., с.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5316-0185
Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., зав. клинко-биохимической лабораторией¹. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1627-8483

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия
² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Автор для переписки: Спицина Светлана Сергеевна. E-mail: ssspsitsina@mail.ru

About authors

Spitsina Svetlana S., research assistant at Clinical Biochemistry Laboratory¹, assistant at Hospital Therapy Dept². E-mail: ssspsitsina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5127-611X
Shilova Ludmila N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Hospital Therapy Dept². E-mail: ludshilova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Mozgovaya Elena E., PhD Med, leading researcher at Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: nauka@pebma.org. ORCID: 0000-0003-0373-5072
Bedina Svetlana A., PhD Med, senior researcher at Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5316-0185
Trofimenko Andrei S., PhD Med, head of Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1627-8483

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, Russia
² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Spitsina Svetlana S. E-mail: ssspsitsina@mail.ru

Для цитирования: Спицина С.С., Шилова Л.Н., Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С. Сывороточный кальпротектин в роли маркера активации аутоиммунитета при ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2025; (9): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-37-42>

For citation: Spitsina S.S., Shilova L.N., Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S. Serum calprotectin as a marker of autoimmunity activation in rheumatologic diseases. *Medical alphabet*. 2025; (9): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-37-42>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-9-42-46

Синдром Когана как междисциплинарная проблема (обзор литературы)

Т. Р. Дудов, П. В. Корой, Н. Н. Гладких, А. В. Ягода, С. А. Козакова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Когана – системный васкулит, принадлежащий к группе вариабельных васкулитов. Он характеризуется поражением глаз (интерстициальный кератит) и аудиовестибулярной системы (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения), реже – развитием системных проявлений (аортит, неврологическая патология). Системное поражение с вовлечением глаз и аудиовестибулярного аппарата требует дифференциальной диагностики с широким спектром болезней, в том числе гранулематоза Вегенера. В обзоре подробно освещены данные об этиопатогенезе, клинической картине, диагностике, принципах терапии и прогнозе этого редкого заболевания. Сложность диагностики и лечения синдрома Когана подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Когана, интерстициальный кератит, нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения, аортит, иммуносупрессивная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.