

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635368>

EDN: MPTCHZ



Информативность определения содержания кальпротектина в синовиальной жидкости (S100A8/A9) при дифференциальной диагностике ювенильного идиопатического артрита и пигментного виллонодулярного синовита у детей (предварительные результаты моноцентрового исследования)

А.Н. Кожевников, Е.А. Деркач, А.А. Порохова, С.А. Лукьянов

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Ювенильный идиопатический артрит — наиболее частое хроническое воспалительное заболевание костно-суставной системы у детей. Олигоартрит — самый частый клинический субтип ювенильного идиопатического артрита. Пигментный виллонодулярный синовит — это редкое доброкачественное заболевание синовиальной оболочки группы теносиновиальных гигантоклеточных опухолей, которое может напоминать течение олигоартрита. Дифференциальная диагностика ювенильного идиопатического артрита и пигментного виллонодулярного синовита часто сопряжена с трудностями. Внутрисуставные стероиды, применяемые при ювенильном идиопатическом артрите, могут негативно влиять на пигментный виллонодулярный синовит. Ортопедо-хирургические манипуляции, используемые для исключения пигментного виллонодулярного синовита, часто обременительны для детей. Картина этих двух патологий при магнитно-резонансном исследовании на начальных стадиях нередко идентична. В ряде исследований продемонстрировано значение сывороточного кальпротектина в качестве многообещающего специфического биомаркера ювенильного идиопатического артрита.

Цель — изучить концентрации кальпротектина в синовиальной жидкости у пациентов с олигоартритом и пигментным виллонодулярным синовитом.

Материалы и методы. Методом иммуноферментного анализа в синовиальной жидкости была исследована концентрация кальпротектина, интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли альфа у 42 детей с олигоартритом и 12 детей с диффузной формой пигментного виллонодулярного синовита коленного сустава. Концентрации провоспалительных цитокинов у всех детей с ювенильным идиопатическим артритом определяли на момент дебюта заболевания, у детей с пигментным виллонодулярным синовитом — перед лечебно-диагностической артроскопией.

Результаты. Выявлено достоверное многократное увеличение уровня кальпротектина в синовиальной жидкости у детей с олигоартритом — 108 [28,2; 237] мкг/мл, по сравнению с детьми с пигментным виллонодулярным синовитом — 1,53 [1,26; 1,69] мкг/мл ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и пигментным виллонодулярным синовитом не обнаружено. В результате ROC-анализа получено пороговое значение для ювенильного идиопатического артрита — концентрация кальпротектина в синовиальной жидкости более 2,9 мкг/мл (AUC 0,996±0,00479; 95% ДИ 0,926–1,000).

Заключение. Диагностика олигоартрита у детей нередко сопряжена с некоторыми трудностями, что связано с наличием клинически похожих неревматических заболеваний суставов у детей. Основные провоспалительные маркеры, определяемые в синовиальной жидкости, не могут быть учтены при дифференциальной диагностике ювенильного идиопатического артрита и пигментного виллонодулярного синовита. Количественное значение кальпротектина в синовиальной жидкости может быть одним из биомаркеров, указывающих на ювенильный идиопатический артрит.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; олигоартрит; пигментный виллонодулярный синовит; показатель кальпротектина в синовиальной жидкости.

Как цитировать

Кожевников А.Н., Деркач Е.А., Порохова А.А., Лукьянов С.А. Информативность определения содержания кальпротектина в синовиальной жидкости (S100A8/A9) при дифференциальной диагностике ювенильного идиопатического артрита и пигментного виллонодулярного синовита у детей (предварительные результаты моноцентрового исследования) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2025. Т. 13. № 1. С. 5–13. DOI: 10.17816/PTORS635368 EDN: MPTCHZ

Рукопись получена: 24.08.2024

Рукопись одобрена: 21.01.2025

Опубликована online: 26.03.2025

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS635368>

EDN: MPTCHZ

Diagnostic Value of Synovial Calprotectin (S100A8/A9) in Differential Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Pigmented Villonodular Synovitis in Children: Preliminary Results of a Single-Center Study

Aleksey N. Kozhevnikov, Elena A. Derkach, Aleksandra A. Porohova, Sergey A. Lukyanov

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Juvenile idiopathic arthritis is the most common chronic inflammatory musculoskeletal disease in children. Its most prevalent clinical subtype is oligoarthritis. Pigmented villonodular synovitis, also known as tenosynovial giant cell tumor, is a rare benign synovial disorder, which may clinically resemble oligoarthritis. Differential diagnosis between juvenile idiopathic arthritis and pigmented villonodular synovitis is challenging. Intra-articular steroids used in juvenile idiopathic arthritis therapy may induce negative effects in patients with pigmented villonodular synovitis. Orthopedic and surgical procedures used to rule out pigmented villonodular synovitis are burdensome for children. Magnetic resonance imaging may yield similar findings for both conditions at early stages. Several studies revealed that serum calprotectin is a promising biomarker for juvenile idiopathic arthritis.

AIM: To assess synovial fluid calprotectin concentrations in children with oligoarthritis and pigmented villonodular synovitis.

METHODS: The synovial fluid concentrations of calprotectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in 42 children with oligoarthritis and 12 children with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee joint were obtained by enzyme-linked immunosorbent assay. In patients with juvenile idiopathic arthritis, cytokine levels were determined at disease onset, and prior to therapeutic and diagnostic arthroscopy in those with pigmented villonodular synovitis.

RESULTS: Synovial calprotectin significantly increased in children with oligoarthritis (108 [28.2; 237] $\mu\text{g/mL}$) compared to those with pigmented villonodular synovitis (1.53 [1.26; 1.69] $\mu\text{g/mL}$; $p < 0.001$). No statistically significant differences were found in synovial tumor necrosis factor- α and interleukin-6 concentrations between patients with juvenile idiopathic arthritis and those with pigmented villonodular synovitis. ROC analysis showed a synovial calprotectin threshold of $>2.9 \mu\text{g/mL}$ for the diagnosis of juvenile idiopathic arthritis (AUC = 0.996 ± 0.00479 ; 95% CI: 0.926–1.000).

CONCLUSION: In children, the differential diagnosis of oligoarthritis is often complicated by clinically similar nonrheumatic joint disorders. The main synovial proinflammatory markers cannot be used for the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis and pigmented villonodular synovitis. Synovial calprotectin concentration is a promising biomarker of juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; oligoarthritis; pigmented villonodular synovitis; synovial calprotectin.

To cite this article

Kozhevnikov AN, Derkach EA, Porohova AA, Lukyanov SA. Diagnostic Value of Synovial Calprotectin (S100A8/A9) in Differential Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis and Pigmented Villonodular Synovitis in Children: Preliminary Results of a Single-Center Study. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2025;13(1):5–13. DOI: 10.17816/PTORS635368 EDN: MPTCHZ

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее распространенное хроническое воспалительное заболевание костно-суставной системы у детей [1]. Данный артрит — это артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 недель, возникший у ребенка не старше 16-летнего возраста [2]. У детей заболевание протекает в форме нескольких клинических субтипов, среди которых олигоартрит (олиго-ЮИА), встречающийся чаще всего в популяции белых европейцев [3]. Особенность персистирующего олигоартрита у детей заключается в поражении одного-двух крупных суставов, чаще коленного и/или голеностопного, без тенденции к распространению в течение длительного времени [4]. Артрит, как правило, характеризуется экссудативно-пролиферативным компонентом и может протекать без изменений в показателях крови [5]. ЮИА — диагноз исключения, который должен быть установлен в соответствии с классификационными критериями *ILAR* (*ILAR* 1997; 2001; Edmonton revision 2004) [6].

Пигментный villonodularный синовит (ПВНС) — редкая теносиновальная гигантоклеточная опухоль, которая может имитировать течение олиго-ЮИА [7]. В основе заболевания лежат процессы узловой или безудержной

ворсинчатой пролиферации синовиальной оболочки, связанные с гиперэкспрессией колониестимулирующего фактора 1 (CSF1), характеризующиеся массивным отложением пигмента гемосидерина [8]. ПВНС затрагивает, как правило, один сустав, изменения в котором могут носить локальный или диффузный характер.

Дифференциальная диагностика этих заболеваний часто сопряжена с трудностями [9]. Внутрисуставные глюкокортикоиды, применяемые при ЮИА, могут негативно влиять на течение ПВНС. Ортопедо-хирургические манипуляции, используемые для диагностики и лечения ПВНС, крайне агрессивны и обременительны для детей (рис. 1) [10].

У традиционных лабораторных тестов нет подтверждающего значения в диагностике заболеваний, поэтому они носят малоинформативный характер. Инструментальные данные, полученные по результатам магнитно-резонансной томографии, могут не иметь кардинальных отличий на начальных стадиях заболеваний (рис. 2) [11]. Оценка специфических лабораторных биомаркеров в синовиальной жидкости у детей с неуточненной природой моноартрита, свидетельствующих в пользу ревматической патологии, позволила бы избежать частых неоправданных инвазивных манипуляций. Именно поэтому поиск лабораторного биомаркера при спорных случаях

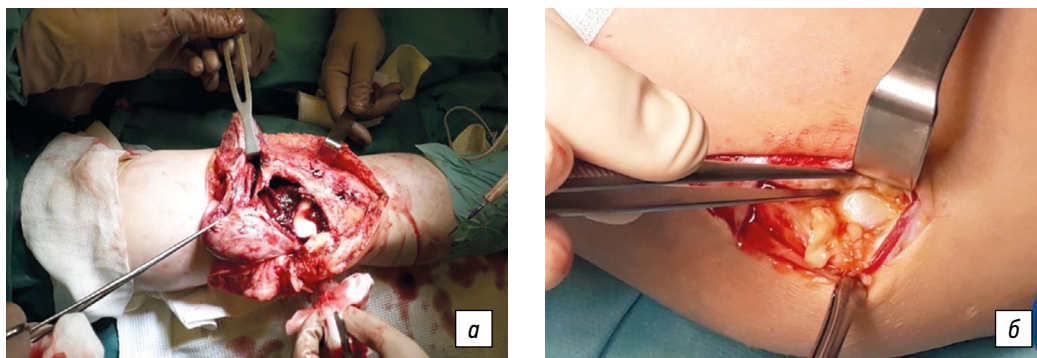


Рис. 1. Синовиальнэктомия коленного сустава у ребенка с пигментным villonodularным синовитом (а), биопсия синовиальной оболочки локтевого сустава у ребенка с недифференцированным артритом (б).

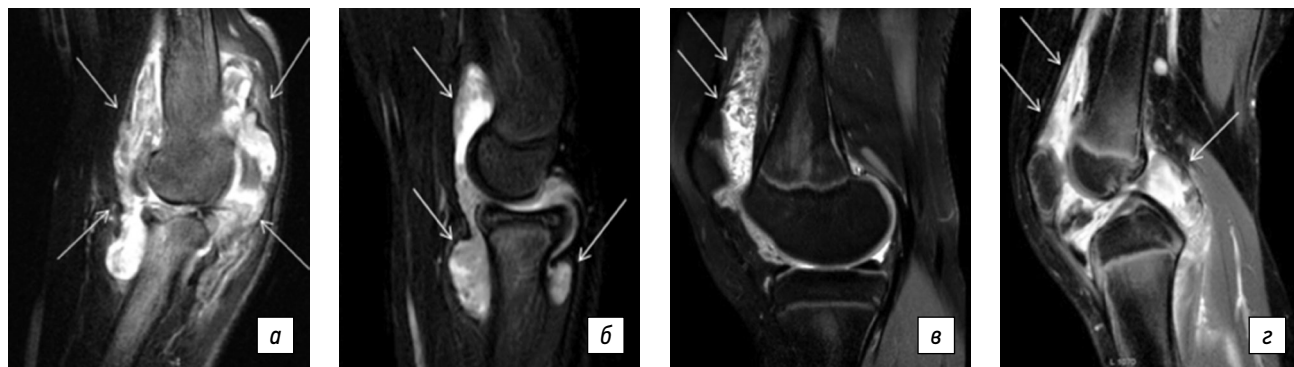


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография коленного и локтевого суставов в режиме STIR у пациентов детского возраста (из архива автора). Локтевой сустав при пигментном villonodularном синовите (а): неоднородная тотальная пролиферация синовиальной оболочки с повсеместным растяжением капсулы сустава; локтевой сустав при ювенильном идиопатическом артрите (б): субтотальная пролиферация синовиальной оболочки с элементами узловой дегенерации; коленный сустав при пигментном villonodularном синовите (в): неоднородная узловая пролиферация синовиальной оболочки; коленный сустав при ювенильном идиопатическом артрите (г): тотальная неоднородная пролиферация синовиальной оболочки с растяжением капсулы сустава.

недифференцированного моноартрита, указывающего на течение ЮИА, становится весьма актуальным. Для достижения поставленных задач был использован принцип диагностики и лечения моноартрита у детей в одном медицинском центре.

В настоящее время среди многочисленных биохимических тестов кальпротектин рассматривают как один из биомаркеров иммуновоспалительных заболеваний. Кальпротектин — гетеродимер, который относится к семейству лейкоцитарных кальцийсвязывающих белков воспаления S100 и состоит из двух белковых молекул: S100A8 и S100A9 (S100A8/S100A9; MRP8/14). S100A8/A9 — основной внутриклеточный белок нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и макрофагов, который служит одним из медиаторов воспаления и иммунного ответа [12, 13]. Кальпротектин принадлежит к эффекторным белкам врожденного иммунитета, синтез которого активируется при воспалении или микробной инвазии. Через систему Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) макрофагов и эндотелиальных клеток кальпротектин способствует усилению каскада воспалительных реакций, привлечению форменных элементов в очаг воспаления, клеточной дегрануляции и активации фагоцитоза [14]. Гиперэкспрессия кальпротектина в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом (РА) и ЮИА — следствие вовлечения врожденной иммунной системы в патогенетические механизмы аутореактивности заболевания [15]. В синовиальной оболочке больных РА высокая концентрация кальпротектина связана с гиперпродукцией белка активированными синовиальными макрофагами и фибробластами. Синергизм взаимодействия кальпротектина и ряда металлопротеиназ у больных РА может приводить к развитию эрозивных изменений [16, 17]. В многочисленных исследованиях показатель сывороточного кальпротектина предложен в качестве многообещающего биомаркера активности и агрессивности течения РА и ЮИА [18, 19]. Однако значения кальпротектина синовиальной жидкости как специфического биомаркера ЮИА в случае недифференцированного моноартрита у детей не изучены.

Цель — изучить концентрации кальпротектина в синовиальной жидкости у пациентов с олигоартритом и пигментным виллонодулярным синовитом.



Рис. 3. Внешний вид коленного сустава у пациента с ювенильным идиопатическим артритом (а), пигментным виллонодулярным синовитом (б).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При помощи иммуноферментного анализа (ИФА) была исследована концентрация кальпротектина в синовиальной жидкости у 42 детей с олигоарткулярным вариантом ЮИА (все девочки, средний возраст — $4,2 \pm 2,6$ года) и 12 детей с ПВНС (66,7% — девочки; средний возраст — $14,2 \pm 2,6$ года), проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера в период с 2018 по 2023 г. У всех детей с ЮИА был моноартрит коленного сустава на момент включения в исследование, и ранее они не получали терапию болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами. ПВНС у всех детей характеризует диффузная моноарткулярная форма с поражением коленного сустава, диагноз был установлен после проведения диагностической артроскопии и биопсии (рис. 3).

Концентрацию кальпротектина в синовиальной жидкости у всех детей с ЮИА определяли на момент дебюта, в активную фазу заболевания; в случае ПВНС — перед лечебно-диагностической артроскопией. Синовиальная жидкость была получена в результате артротомии. Иммунологическое исследование проведено в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. У больных с ПВНС образцы синовиальной жидкости анализировали после предварительной подготовки, которая заключалась в центрифугировании биоматериала в режиме 10 мин, 2000 об/мин, на центрифуге EBA 20S. Количественное определение человеческого кальпротектина в образцах сыворотки и синовиальной жидкости осуществлено методом ИФА: тест EIA-5111, DRG, Германия. Кроме того, анализ сыворотки и синовиальной жидкости был дополнен определением концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) методом твердофазного ИФА (тест-системы альфа-ФНОИФА-Бест; ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и интерлейкина-6 (электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411; Roche, Швейцария). Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением стандартных программ специализированного пакета Excel фирмы Microsoft. Распределение количественных показателей представлено в виде медианы [5-й; 95-й процентиль]. Графическое изображение получено в программе MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализирована связь между концентрацией кальпротектина, ФНО α и интерлейкина-6 в группах детей с ЮИА и ПВНС. Основные лабораторные показатели воспаления (скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка, тромбоцитов и лейкоцитов) у детей двух групп на момент установки диагноза значительно не отличались. Достоверных различий концентра-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика исследованных групп детей на момент установки диагноза

Параметры	Значение и частота		Уровень значимости, <i>p</i>
	олигоартрит (<i>n</i> =42)	пигментный виллонодулярный синовит (<i>n</i> =12)	
Девочки, абс. (%)	42 (100%)	8 (66,7%)	>0,05
Возраст начала заболевания, лет	4,2 [2; 7]	14,2 [12; 16]	<0,01
СОЭ, мм/ч	14 [6; 28]	17 [10; 25]	>0,05
СРБ, мг/л	2,7 [1,3; 4,5]	2,2 [1,8; 3,3]	>0,05
Гемоглобин, г/л	114 [110; 128]	112 [108; 124]	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [6,8; 10,6]	7,4 [6,2; 10,8]	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	442 [416; 476]	438 [408; 466]	>0,05
Интерлейкин-6 сыворотки, пг/мл	4,1 [2,5; 6,75]	5,6 [3,2; 12,6]	>0,05
ФНОα сыворотки, пг/мл	0,65 [0,2; 0,85]	0,8 [0,2; 1,3]	>0,05
Кальпротектин сыворотки, мкг/мл	2,61 [1,25; 3,95]	1,26 [0,78; 2,35]	>0,05
Интерлейкин-6 СЖ, пг/мл	4200 [330; 14400]	4300 [1612; 6580]	>0,05
ФНОα СЖ, пг/мл	2,14 [0,68; 4,22]	1,96 [0,34; 3,18]	>0,05
Кальпротектин СЖ, мкг/мл	108 [28,2; 237]	1,53 [1,26; 1,69]	<0,01
АНФ в титре ≥1/160, абс. (%)	34 (80,1%)	4 (33,3%)	>0,05
АНФ в титре ≥1/1280, абс. (%)	22 (52,3%)	0 (0,0%)	—

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ФНОα — фактор некроза опухоли альфа; АНФ — анти-нуклеарный фактор; ПВНС — пигментный виллонодулярный синовит; СЖ — синовиальная жидкость.

ции ФНОα, интерлейкина-6 и кальпротектина в сыворотке крови у детей с ПВНС и олиго-ЮА выявлено не было (табл. 1). Положительный титр АНФ (антинуклеарный фактор) отмечен у 33,3% (*n*=4) детей с ПВНС (все девочки) в титре, не превышающий уровень 1/320 (АС-2,4) с ядерным гранулярным типом свечения (анализ проводили двукратно с разницей 3 мес.). В группе ЮИА — 80,1% (*n*=34) девочек имели повышенный титр АНФ, из них у 55,2% (*n*=22) АНФ ≥1/1280 с аналогичным типом свечения. Цитологический анализ синовиальной жидкости у детей с ПВНС не подлежал оценке ввиду выраженного геморрагического компонента.

При исследовании синовиальной жидкости у детей средней уровень интерлейкина-6 в группах

олиго-ЮА и ПВНС достоверно не различался и составил 4200 [330; 14400] пг/мл и 4300 [1612; 6580] пг/мл соответственно. Статистически значимых различий концентрации ФНОα в синовиальной жидкости также не было выявлено: 2,14 [0,68; 4,22] пг/мл у пациентов с олиго-ЮА, 1,96 [0,34; 3,18] пг/мл — у пациентов с ПВНС (*p* >0,05). Концентрация кальпротектина в синовиальной жидкости у детей с олиго-ЮА была значительно выше и составила 108 [28,2; 237] мкг/мл, в то время как в случае ПВНС — 1,53 [1,26; 1,69] мкг/мл (*p* <0,01, рис. 4). В ходе корреляционного анализа выявлена прямая положительная сильная связь (*r*=0,721, отношение шансов 20,1371, 95% доверительный интервал 0,561–0,828, *p* <0,01) между уровнем кальпротектина в синовиальной жидкости

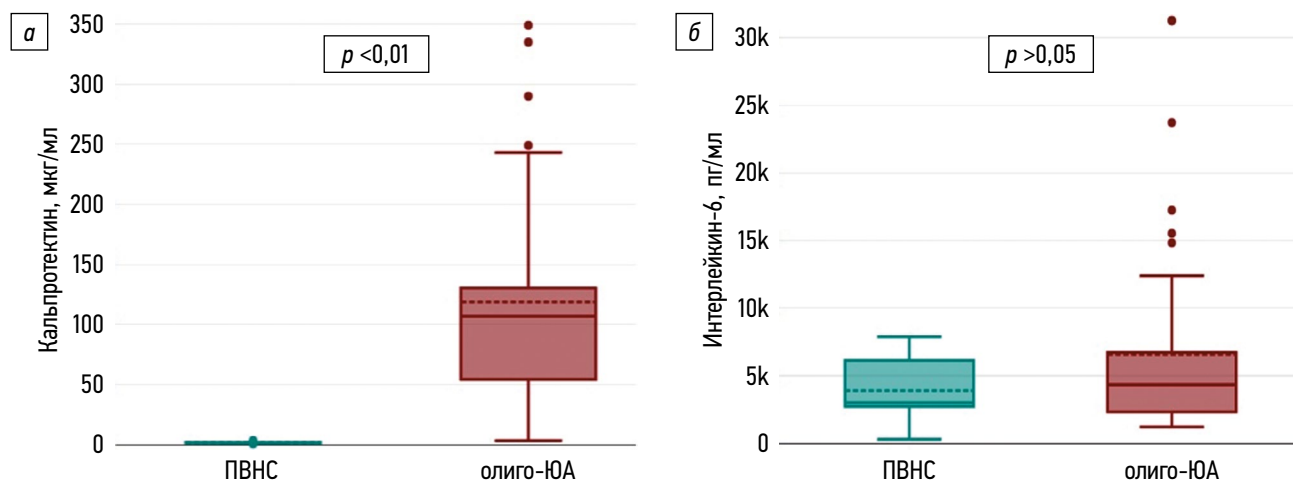
**Рис. 4.** Распределение концентрации кальпротектина (а) и интерлейкина-6 (б) синовиальной жидкости у пациентов с олигоартритом (олиго-ЮА) и пигментным виллонодулярным синовитом (ПВНС).

Таблица 2. Результаты построения корреляционной модели значимости исследования уровня цитокинов в синовиальной жидкости в дифференциальной диагностике олигоартрита и пигментного villonodularного синовита

Показатель	Коэффициент корреляции, r	T-критерий	Отношение шансов	95% ДИ для отношения шансов	Уровень значимости, p
синИЛ-6	-0,134	-0,240	0,9970	-0,388 до 0,138	0,3325
синФНО α	-0,139	0,306	0,0307	-0,392 до 0,134	0,3161
синКП	0,721	2,815	20,1371	0,561–0,828	<0,01

Примечание. синИЛ-6 — уровень интерлейкина-6 в синовиальной жидкости; синФНО α — уровень фактора некроза опухоли альфа в синовиальной жидкости; синКП — уровень кальпротектина в синовиальной жидкости.

Таблица 3. ROC-анализ значимости исследования уровня цитокинов в синовиальной жидкости в дифференциальной диагностике олигоартрита и пигментного villonodularного синовита

Показатель	Пороговое значение	AUC	Стандартная ошибка	AUC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
синИЛ6	>3200 пг/мл	0,564	0,0979	0,423–0,699	56,2	66,7
синФНО α	>0,46 пг/мл	0,552	0,103	0,410–0,687	55,1	50
синКП	>2,9 мкг/мл	0,996	0,00479	0,926–1,000	99,8	91,7

Примечание. синИЛ-6 — уровень интерлейкина-6 в синовиальной жидкости; синФНО α — уровень фактора некроза опухоли альфа в синовиальной жидкости; синКП — уровень кальпротектина синовиальной жидкости; ПВНС — пигментный villonodularный синовит.

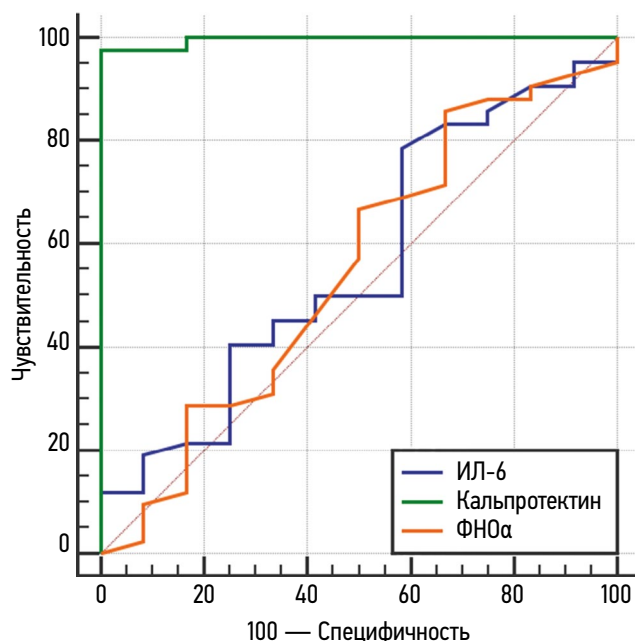
и олиго-ЮА (табл. 2). В табл. 3 и на рис. 5 представлены характеристики значимости уровня кальпротектина, ФНО α и интерлейкина-6 в синовиальной жидкости при дифференциальной диагностике олиго-ЮА и ПВНС по результатам анализа ROC-кривой. Из расчетных данных следует, что наибольшую прогностическую ценность в дифференциальной диагностике олиго-ЮА и ПВНС продемонстрировал кальпротектин (AUC 0,996, 95% доверительный интервал 0,26–1,000). Исходя из требований, пороговым значением следует считать уровень кальпротектина

в синовиальной жидкости более 2,9 мкг/мл для олиго-ЮА. В этом случае чувствительность и специфичность теста составят более 95%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование включало определение уровня ФНО α , интерлейкина-6 и кальпротектина в синовиальной жидкости у пациентов с ЮИА и ПВНС и было дополнено анализом этих показателей в сыворотке крови. Результаты исследования показали достоверное многократное увеличение уровня кальпротектина в синовиальной жидкости у детей с олиго-ЮА по сравнению с детьми с ПВНС. Статистически значимых различий в концентрации ФНО α и интерлейкина-6 в синовиальной жидкости у пациентов с ЮИА и ПВНС не выявлено.

ПВНС — довольно редкое заболевание, диагностика которого представляет определенные сложности. Это связано с неспецифичностью клинических проявлений ПВНС, а также низкой информированностью врачей [20]. Специалистам в области детской ревматологии и ортопедии хорошо известны случаи неправильной интерпретации клинико-инструментальных проявлений и порой неоправданных агрессивных ортопедо-хирургических манипуляций у пациентов с ЮИА [21]. Считается, что при ПВНС стандарт в лечении узловой формы — это артроскопическая парциальная синовэктомия, в случае диффузной формы — субтотальная синовкапсулэктомия. Рентгенотерапию у детей не применяют ввиду высокого риска развития постлучевой саркомы [22]. У ингибиторов рецептора колониестимулирующего фактора 1 нет показаний к применению в педиатрии [23]. В этой связи ошибка в постановке диагноза может привести к отмене противовоспалительной терапии, неоправданной синовэктомии и развитию раннего артроза.

**Рис. 5.** ROC-кривая оценки значимости уровня кальпротектина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в синовиальной жидкости при дифференциальной диагностике олигоартрита и пигментного villonodularного синовита.

Согласно национальным клиническим рекомендациям и методическим руководствам, диагноз ЮИА следует устанавливать на основании классификационных критериев ILAR. Лабораторные маркеры воспаления, такие как концентрация С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов, широко используемые в клинической практике, обладают низкой специфичностью для диагностики заболевания. Ревматоидный фактор не определяют у детей с олиго-ЮА [24]. Ценность измерения титра антинуклеарного фактора на HEp-2 клеточной линии как диагностического биомаркера не вызывает сомнений, но его частота не превышает 50–70% [25]. В противоположность С-реактивному белку, вырабатываемому клетками печени, кальпротектин высвобождается локально в очаге воспаления, поэтому может служить хорошим индикатором хронического воспалительного процесса [26]. Однако кальпротектин не упоминается в рекомендациях по диагностике ЮИА. Специалистам в области ревматологии данный белок хорошо известен из раздела гастроэнтерологии — фекальный кальпротектин используют в качестве одного из биомаркеров при подозрении на воспалительное заболевание кишечника, например болезнь Крона у детей [27].

В многочисленных многоцентровых исследованиях продемонстрирована корреляция уровня кальпротектина в сыворотке с активностью и агрессивностью РА, ЮИА и псориатического артрита [28]. В некоторых научных работах показана возможность использования сывороточного кальпротектина в качестве «маркера-предвестника» обострения несистемных форм ЮИА [29, 30]. Следует отметить, что на этом возможности кальпротектина сыворотки не ограничиваются. В некоторых исследованиях кальпротектин успешно использовали в качестве маркера воспаления при дифференциальной диагностике начальной стадии остеоартрита и РА у взрослых [31, 32].

Целью настоящего исследования был поиск лабораторного биомаркера в синовиальной жидкости, позволяющего дифференцировать олиго-ЮА и ПВНС у детей. С этой целью была выделена группа больных ЮИА с моноартритом коленного сустава и низкой лабораторной активностью, на долю которых наиболее часто приходится затруднения в верификации патологии. Полученные результаты не выявили существенных различий в концентрации ФНО α в синовиальной жидкости детей с олиго-ЮА и ПВНС. Уровень интерлейкина-6 в синовиальной жидкости был одинаковым у детей обеих групп, несмотря на различные механизмы патогенеза заболеваний. Хорошо известно, что интерлейкин-6 — основной медиатор воспаления и считается одним из ключевых цитокинов в патогенезе ЮИА. Это отражено в принципах таргетной терапии ЮИА, которая включает препараты из группы ингибиторов интерлейкина-6 [33]. В случаях с ПВНС иммуноподавляющие препараты неэффективны, несмотря на наличие синовита и гиперпродукции интерлейкина-6 [34].

Аналогичные результаты в виде гиперпродукции интерлейкина-6 в синовиальной жидкости у пациентов

с ПВНС получены и в других исследованиях [35]. Это может быть следствием гиперактивности мононуклеарных клеток, гистиоцитов и синовиальных фибробластов при ПВНС и носит неспецифический характер [36]. Более того, в некоторых исследованиях обнаружена повышенная концентрация всех трех основных провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β) в синовиальной оболочке больных ПВНС [37, 38].

В данном исследовании уровень ФНО α в синовиальной жидкости больных ПВНС был не повышен, а интерлейкин-1 β не исследовали. Кальпротектин в синовиальной жидкости показал более высокую диагностическую чувствительность. У всех детей с диффузной формой ПВНС выявлена достоверно более низкая концентрация кальпротектина в синовиальной жидкости по сравнению с группой олиго-ЮА. При этом сывороточный уровень кальпротектина у больных ПВНС и олиго-ЮА был в пределах референсных значений или минимально повышен (норма менее 2,9 мг/мл). Полученные результаты совпадают с данными, опубликованными в других исследованиях, в которых показана взаимосвязь между степенью активности ЮИА и уровнем кальпротектина в сыворотке [39]. При этом для всех детей с ПВНС низкая концентрация кальпротектина в сыворотке была ожидаема. Расчетное пороговое значение уровня кальпротектина в синовиальной жидкости более 2,9 мг/мл, полученное в ходе ROC-анализа при дифференциальной диагностике ПВНС и олиго-ЮА и равное аналогичному значению нормы кальпротектина сыворотки, вероятно, всего лишь случайное совпадение и требует дальнейшего анализа данных.

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что анализ кальпротектина в синовиальной жидкости может дополнить данные, полученные при дифференциальной диагностике ЮИА и ПВНС. Однако необходимо проведение дальнейшего исследования с участием большего числа пациентов с ПВНС и получение более достоверных результатов.

Ограничения. Основным ограничением данного исследования авторы считают небольшое количество пациентов с ПВНС, намеренное включение больных ЮИА с моноартритом коленного сустава и низкой лабораторной активностью, неравный период течения моноартрита от момента дебюта до включения в исследование у пациентов различных групп, а также невозможность сравнить полученные данные с результатами других исследований. Кроме того, примесь геморрагического компонента синовиальной жидкости у пациентов с ПВНС и необходимость дополнительной обработки образцов могут вносить погрешности в результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты открывают перспективы использования методики определения концентрации кальпротектина в синовиальной жидкости при диффе-

ренциальной диагностике ЮИА и ПВНС. Однако, учитывая небольшое количество пациентов с ПВНС и отсутствие данных других исследований, необходимы дальнейшие исследования и детальный анализ результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Н. Кожевников — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; Е.А. Деркач, А.А. Порохова, С.А. Лукьянов — сбор и обработка материалов. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол № 24-2/1 от 26.07.2024).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациентов [и/или законных представителей пациентов] на публикацию персональных данных, в том числе фотографий, в научном журнале,

включая его электронную версию. Объем публикуемых данных с пациентами [и/или законными представителями пациентов] согласован.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внешний и внутренний рецензенты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. EDN: MKWHUD doi: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
2. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:13. EDN: SOKSUT doi: 10.1186/1546-0096-12-13
3. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):187–207. EDN: YGSPXE doi: 10.1007/s40744-016-0040-4
4. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):931–935. doi: 10.3345/kjp.2010.53.11.931
5. Tsurikova NA, Ligostaeva EA, Zholobova ES. Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis at early stages of disease: a way to verification of diagnosis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2017;12(2):33–38. EDN: YNUAHF doi: 10.20953/1817-7646-2017-2-33-38
6. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717–734. EDN: UKDZNY doi: 10.1002/acr.23870
7. Kozhevnikov AN, Pozdeeva NA, Konev MA, et al. Juvenile arthritis: clinical manifestations and differential diagnosis and differential diagnosis. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2014;4(2):66–73. EDN: TGIWBD doi: 10.17816/PTORS2466-73
8. Fecek C, Carter KR. Pigmented villonodular synovitis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023.
9. Turkucar S, Makay B, Tatari H, et al. Pigmented villonodular synovitis: four pediatric cases and brief review of literature. *J Postgrad Med*. 2019;65(4):233–236. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_305_19
10. Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):6. EDN: HZMVEO doi: 10.1186/s12969-018-0222-4
11. Şahin E, Tatari H. Pigmented villonodular synovitis of the knee confused with juvenile rheumatoid arthritis in a 3-year-old child: a case report. *J Surg Med*. 2020;4(9):838–841. doi: 10.28982/josam.716164
12. Kittanakom S, Shajib MS, Garvie K, et al. Comparison of fecal calprotectin methods for predicting relapse of pediatric inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1450970. doi: 10.1155/2017/1450970
13. Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298
14. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:1001025. EDN: CXOGZE doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025
15. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, et al. Faecal calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(3):77–90.
16. Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):494–499. EDN: XYBWFV doi: 10.14412/1995-4484-2018-494-499
17. Carrión M, Juarranz Y, Martínez C, et al. IL-22/IL-22R1 axis and S100A8/A9 alarmins in human osteoarthritic and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2177–2186. doi: 10.1093/rheumatology/ket315
18. Romano M, Gerloni V, De Lucia O, et al. Serum calprotectin (S100A8/9), clinical and ultrasound assessment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(5):1132–1140. EDN: OHJSIP doi: 10.55563/clinexprheumatol/5tckci
19. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, et al. The role of serum calprotectin in defining disease outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1671. EDN: CMXPYF doi: 10.3390/ijms24021671

20. Denisov LN, Nesterenko VA, Smirnov AV. Pigmented villonodular synovitis: literature review and case report. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):91–95. EDN: LNWUMR doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-91-95
21. Ottaviani S, Ayral X, Dougados M, et al. Pigmented villonodular synovitis: a retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):539–546. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.07.005
22. Baroni E, Russo BD, Masquijo JJ, et al. Pigmented villonodular synovitis of the knee in skeletally immature patients. *J Child Orthop*. 2010;4(2):123–127. doi: 10.1007/s11832-009-0236-z
23. Brahmi M, Vinceneux A, Cassier PA. Current systemic treatment options for tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis: targeting the CSF1/CSF1R axis. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(2):10. EDN: NHDZJE doi: 10.1007/s11864-015-0385-x
24. Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):78–94. EDN: TIHOVF doi: 10.15690/vsp.v14i1.1266
25. Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis. *Front Immunol*. 2019;9:3168. doi: 10.3389/fimmu.2018.03168
26. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):691–698. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.003
27. Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr*. 2019;62(8):287–291. doi: 10.3345/kjp.2019.00059
28. Marushko T, Holubovska Y, Kulchytska YE. Evaluation of serum calprotectin (MRP-8/MRP-14) levels in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2021;10(1):e100140. doi: 10.7363/100140
29. Altobelli E, Angeletti PM, Petrocelli R, et al. Serum calprotectin a potential biomarker in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(21):4861. EDN: GYXALT doi: 10.3390/jcm10214861
30. Boyko Y, Ivanova V, Vakaruk M, et al. Blood calprotectin in children with juvenile idiopathic arthritis: relationship to flare development after discontinuation of treatment. *Reumatologia*. 2020;58(4):202–207. EDN: JTXAVJ doi: 10.5114/reum.2020.98431
31. Salari P, Grassi M, Cinti B, et al. Synovial fluid calprotectin for the preoperative diagnosis of chronic periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2020;35(2):534–537. EDN: DDBCRI doi: 10.1016/j.arth.2019.08.052
32. Boffa A, Merli G, Andriolo L, et al. Synovial fluid biomarkers in knee osteoarthritis: a systematic review and quantitative evaluation using BIPEdS criteria. *Cartilage*. 2021;13(Suppl 1):82S–103S. EDN: QPLRZJ doi: 10.1177/1947603520942941
33. Kostik MM, Chikova IA, Isupova EA, et al. The use of tocilizumab in 40 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: the results of a retrospective study. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):148–155. EDN: YRGVSX doi: 10.15690/vsp.v16i2.1716
34. Tsujioka Y, Nishimura G, Sugimoto H, et al. Imaging findings of juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in children. *Jpn J Radiol*. 2023;41(11):1186–1207. EDN: AZVCVW doi: 10.1007/s11604-023-01447-6
35. Chen C, Zheng L, Zeng G, et al. Identification of potential diagnostic biomarkers for tenosynovial giant cell tumour by integrating microarray and single-cell RNA sequencing data. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):905. EDN: EROOHX doi: 10.1186/s13018-023-04279-2
36. Liu Y, Liang X, Xu B, et al. Identification of potential biomarkers of pigmented villonodular synovitis by transcriptome analysis. *Research Square*. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1707206/v1
37. Heng H, Li D, Su W, et al. Exploration of comorbidity mechanisms and potential therapeutic targets of rheumatoid arthritis and pigmented villonodular synovitis using machine learning and bioinformatics analysis. *Front Genet*. 2023;13:1095058. EDN: GVONHD doi: 10.3389/fgene.2022.1095058
38. O'Keefe RJ, Rosier RN, Teot LA, et al. Cytokine and matrix metalloproteinase expression in pigmented villonodular synovitis may mediate bone and cartilage destruction. *Iowa Orthop J*. 1998;18:26–34.
39. Kozhevnikov AN, Pozdeeva NA, Derkach EA, et al. A pilot study of serum calprotectin ability to be a potential biomarker of erosive course juvenile arthritis. *African Journal of Rheumatology*. 2023;11(2):110–115.

ОБ АВТОРАХ

* **Кожевников Алексей Николаевич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: 0000-0003-0509-6198;
eLibrary SPIN: 1230-6803;
e-mail: infant_doc@mail.ru

Деркач Елена Александровна;
ORCID: 0000-0002-9926-5281;
e-mail: serodedenko@gmail.com

Порохова Александра Алексеевна;
ORCID: 0009-0008-9820-6563;
e-mail: sasha.porokhova@yandex.ru

Лукьянов Сергей Андреевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8278-7032;
eLibrary SPIN: 3684-5167;
e-mail: sergey.lukyanov95@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Aleksey N. Kozhevnikov**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 64–68 Parkovaya st., Pushkin,
Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: 0000-0003-0509-6198;
eLibrary SPIN: 1230-6803;
e-mail: infant_doc@mail.ru;

Elena A. Derkach, MD;
ORCID: 0000-0002-9926-5281;
e-mail: serodedenko@gmail.com

Aleksandra A. Porokhova, MD;
ORCID: 0009-0008-9820-6563;
e-mail: sasha.porokhova@yandex.ru

Sergey A. Lukyanov, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8278-7032;
eLibrary SPIN: 3684-5167;
e-mail: sergey.lukyanov95@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author