

МЕДИЦИНСКІЕ НАУКИ

Kostogryz Y.O.

Junior Researcher,

Department of Joint Diseases in Adults

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Panchenko L.M.

Candidate of Medical Sciences,

Head of the Department of Immunology

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Sokolovska O.R.

Researcher,

Department of Immunology

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Salmanova K.M.

Researcher,

Department of Immunology

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PIGMENTED VILLONODULAR SYNOVITIS (TENOSYNOVIAL GIANT CELL TUMOR) OF THE KNEE JOINT

Костогриз Юрій Олегович

Молодший науковий співробітник

відділу захворювань суглобів у дорослих

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

Панченко Леся Михайлівна

Кандидат медичних наук,

завідуюча відділом імунології

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

Соколовська Ольга Ростиславівна

Науковий співробітник відділу імунології

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

Салманова Катерина Марківна

Науковий співробітник відділу імунології

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії

Національної академії медичних наук України»

РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ (VEGF) У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОНОДУЛЯРНИЙ СИНОВІТ (ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ГІГАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА

Summary. The study of vascular endothelial growth factor (VEGF) content in blood and synovial fluid was performed in all patients with pigmented villonodular synovitis of the knee joint (PVNS KJ). We observed a decrease in VEGF levels in the synovial fluid of patients more than 2 times 2 weeks after surgery and a decrease in VEGF levels more than 7 times 3 months after surgery. It is within 3 months after surgery that the difference becomes statistically significant ($p < 0,05$). Particularly noteworthy is the significant significant increase in the level of VEGF in synovial fluid in the group of patients with relapsing PVNS ($p < 0,05$) by more than 8 times compared with the group of patients with PVNS 3 months after surgery. A study of the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the blood and synovial fluid of patients with PVNS before surgery and at 3, 6, 12 months after surgery may serve as one of the likely prognostic markers for the onset / non-recurrence of the disease.

Резюме. Проведено дослідження вмісту васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині у всіх досліджуваних пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба (ПВНС КС). Нами спостерігалось зниження рівня VEGF в синовіальній

рідині хворих у понад 2 рази через 2 тижні після операції та зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів через 3 місяці після операції. Саме в період через 3 місяці після хірургічного лікування різниця стає статистично достовірною ($p < 0,05$). Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня VEGF у синовіальній рідині у групі хворих з рецидивом ПВНС ($p < 0,05$) - у понад 8 разів, порівняно з показниками групи хворих на ПВНС через 3 місяці після операції. Дослідження рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ПВНС до операції та через 3, 6, 12 місяців після операції може слугувати одним з ймовірних прогностичних маркерів щодо виникнення чи не виникнення рецидиву захворювання.

Keywords: *pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, vascular endothelial growth factor, immunity.*

Ключові слова: *пігментний віллонодулярний синовіт, теносиновіальна гігантоклітинна пухлина, васкулярний ендотеліальний фактор росту, імунітет.*

Постановка проблеми. Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) – це досить рідкісне ідіопатичне псевдопухлинне захворювання, яке характеризується розростанням синовіального шару суглобової капсули, з хронічним перебігом і переважною локалізацією у колінному суглобі, яке не має патогномонічних симптомів. При цьому в порожнині суглоба часто спостерігаються характерні, класичні прояви синовіту – ексудація та проліферація. В літературі дане захворювання часто зустрічається також як теносиновіальна гігантоклітинна пухлина (ТСГКП). Після успішного хірургічного лікування завжди залишається велика ймовірність виникнення рецидиву. Так як невідомими залишаються етіологія та патогенез ПВНС, то не існує маркерів для діагностики захворювання та моніторингу виникнення чи не виникнення його рецидиву.

В даній статті розглядаються особливості та роль рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба для покращення його діагностики, прогнозування ймовірності виникнення рецидивів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) – це рідкісна, як правило, доброякісна, ворсинчаста або ворсинчасто-вузлова проліферація синовіального шару капсули суглобів, сухожилкових піхв та бурс [1-5]. Характерна для даного захворювання пігментація зумовлена накопиченням пігменту гемосидерину в синовії, який виділяється із крихких патологічно новоутворених судин проліферованої оболонки [3-5].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з 2013 року ПВНС також називають як теносиновіальна гігантоклітинна пухлина (ТСГКП). ПВНС зустрічається в двох формах: локальна (у вигляді поодиноких вузлуватих утворень) та дифузна (з поєднанням ворсинчастих та вузлуватих утворень) [2-5]. Найпоширенішою локалізацією захворювання є колінний суглоб, значно рідше – кульшовий, ліктьовий, плечовий та надп'яtkово-гомільковий суглоби тощо [1-5]. Біль, хронічний набряк та обмеження рухів у суглобі – це найчастіші клінічні прояви. Через неспецифічність ознак та симптомів, зазвичай, виникають труднощі

щодо встановлення діагнозу [1-5]. Стандартний набір лабораторних аналізів, як правило, в норм. Рентгенографічне обстеження при перших проявах ПВНС – без особливостей, але згодом виявляється значний набряк суглоба, виникають кісткові ерозії та субхондральні кісти [1-5]. За допомогою комп'ютерної томографії (КТ) можна виявити при тривалому перебігу захворювання потовщення синовіальної оболонки, іноді навіть ерозії кісток. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є найбільш інформативною і дуже специфічною. МРТ виявляє проліферацію синовіального шару суглобової капсули. На зображеннях можна спостерігати «ефект цвітіння» із-за відкладення гемосидерину в синовії [2-5]. Найбільш ефективним методом лікування є синовектомія [1-5]. Все більше і більше застосовують також додаткові методи лікування, такі як: цільова терапія, дистанційна променева терапія, імунотерапія [1-5].

На сьогодні вже не викликає сумнівів існування тісної взаємодії між процесами синовіального ангиогенезу і запалення та безпосередньої участі в них імунної системи [6].

Ангиогенез – це надзвичайно складний процес, основою якого є ендотеліальні клітини, що беруть участь в утворенні кровоносних судин [7]. На відміну від звичайних ендотеліальних клітин, які рідко діляться, ангиогенні ендотеліальні клітини зазнають складних змін, що включають секрецію металопротеаз та інших ферментів, які руйнують матрикс, спричиняють міграцію клітин у новоствореному просторі, поділ ендотеліальних клітин, їх проліферацію та утворення судин. Це добре регульовані процеси за участю ряду стимуляторів, таких як фактор росту фібробластів (FGF) [8], васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF) [9], ангиопоетини [10], активатори інтегринів [11] та інгібітори, такі як тромбоспондин [12], ангиостатин [13] та ендостатин [14].

Крім своєї важливої ролі в нормальних фізіологічних процесах, ангиогенез сприяє виникненню ряду захворювань, включаючи прогресування пухлини та псевдопухлинних захворювань. Це відбувається тому, що ангиогенез забезпечує поживні речовини, що підтримують життєздатність хворої чи зміненої захворюванням тканини [15].

Васкулярний ендотеліальний фактор (VEGF) – сигнальний білок, що виробляється клітинами для

стимулювання ангиогенезу, є їх регулятором. Клітини імунної системи самі є продуцентами VEGF і регуляторами ангиогенезу, а також мішенями дії VEGF, оскільки мають специфічні рецептори для взаємодії з цим цитокином. Він відіграє ключову роль у розвитку синовіального запалення, гіперплазії та ангиогенезу в суглобах [6]. Збільшене продукування VEGF може відігравати важливу роль у патогенезі виникнення ПВНС [3] та його рецидиву.

Дослідження VEGF у хворих на ПВНС КС є також важливим, адже це може бути в майбутньому частиною таргетної терапії захворювання. Так існують поодинокі публікації щодо позитивного ефекту після внутрішньосуглобового введення препаратів, блокуючих VEGF, у хворих на ПВНС КС [16].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Невірна та несвоєчасна діагностика ПВНС призводить до неправильної тактики щодо вибору консервативного чи оперативного лікування. Це спричиняє в подальшому виникнення контрактури суглоба та деструкції всіх структур, що його утворюють. Як наслідок, втрата функції суглоба, розвиток вторинного остеоартриту та інвалідизація. Навіть після успішного хірургічного лікування ПВНС, дане захворювання має здатність до рецидивування. Аналіз виникнення рецидивів та складність перебігу захворювання змушує вчених всього світу вдасться до пошуків ймовірних маркерів як для діагностики захворювання, так і для визначення його рецидиву. Вивчення імунологічних показників крові та синовіальної рідини пацієнтів з ПВНС колінного суглоба (зокрема такого, як VEGF) та їх особливостей залишається ще до кінця незначеним і актуальним.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати рівні VEGF у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів з пігментним віллонодулярним синовітом колінного суглоба для покращення його діагностики, прогнозування ймовірності виникнення рецидивів.

Викладення основного матеріалу. Матеріали і методи. Робота виконана в атестованій імунологічній лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (Свідчення про атестацію № ПТ-368/18 видане ДП Укрметртестстандарт 12.10.2018 р.).

Нами обстежено та проліковано 52 пацієнта з діагнозом пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба, які знаходились на лікуванні у відділі захворювань суглобів у дорослих ДУ «ІТО НАМН України» з 2010 по 2019 роки. Діагноз «ПВНС КС» у всіх випадках був патогістологічно верифікований. Серед цих пацієнтів у 31 було діагностовано ДПВНС, а у 21-го – ЛПВНС. Рецидив захворювання стався у 4 хворих з ДПВНС КС (13%): в одного через 3 місяці після операції, в другого – через 7 місяців, та ще у двох через 3 та 7 років відповідно. Рецидиви виникли у двох випадках після тотальної артроскопічної

синовектомії та у інших двох випадках після комбінованої синовектомії. Максимальний термін спостереження пацієнтів склав 9 років, мінімальний – 4 місяці. Повторні операції виконували двом пацієнтам з рецидивом. Оскільки більш агресивною вважається саме дифузна форма захворювання, яка досить часто рецидивує, то нами прийнято рішення провести дослідження саме серед пацієнтів з цією формою.

У ході імунологічного обстеження нами хворі були поділені на групи: до операції 21 хворий на ПВНС КС – група 1; 9-м пацієнтам на ДПВНС обстеження виконано через 2 тижні після операції – група 2; 9-м пацієнтам обстеження виконано через 3 місяці після операції – група 3. Пацієнти, в яких після операції стався рецидив захворювання (5 осіб) – група 4. Аналізуючи склад пацієнтів 4 групи, варто зазначити, що 4 з них були прооперовані у ДУ «ІТО НАМН України», а 1 – в іншому лікувальному закладі України (у нашій клініці він був лише під спостереженням).

Усіх пацієнтів досліджено на показники імунологічної реактивності.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична кров, яку брали натщесерце, та синовіальна рідина, яку брали під час операції шляхом пункції суглоба й в післяопераційному періоді, за умов наявності ексудату в порожнині прооперованого колінного суглоба.

Визначали такі імунологічні показники, як:

1) концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові та синовіальній рідині досліджували з використанням методу радіальної імунодифузії за Manchini [17];

2) рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за реакцією преципітації поліетиленгліколом [18];

3) методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали вміст VEGF згідно з інструкцією до діагностичного набору Invitrogen Corporation (USA).

Показники гуморального імунітету досліджували у сироватці крові та у синовіальній рідині.

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 8.0. Середні величини представлені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення. Результати проведених досліджень порівнювали методом однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значущими при ймовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать про те (Табл. 1), що відбуваються певні зміни рівня ЦІК, зміни концентрації основних класів імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові в групах спостережень від групи 1 (до операції) до групи 3 (через 3 місяці після операції) і, навіть, у групі пацієнтів з рецидивом ПВНС (група 4). Проте, вони

статистично недостовірні. Що стосується VEGF, то нами спостерігалось суттєве зниження його рівня у сироватці крові хворих на 37% через 2 тижні після операції (група 2) і досягає достовірного зниження на 46% у хворих через 3 місяці після хірургічного лікування (група 3). Саме у цей період часу рівень VEGF знаходиться у межах нормальних

референтних значень (80–300 пг/мл). Слід зауважити, що у сироватці крові пацієнтів групи 4 виявлено підвищення рівня VEGF на 13%, порівняно із рівнем до операції. Проте різниця статистично недостовірна. Достовірною є відмінність (з $p < 0,05$) лише відносно групи 3.

Таблиця 1

Показники гуморальної ланки імунітету у сироватці крові хворих на ДПВНС за групами спостережень

Групи спостережень / Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС через 2 тижні після операції (група 2)	Група з ДПВНС через 3 місяці після операції (група 3)	Група з рецидивом ДПВНС (група 4)
ЦІК (умов. од)	118,16±7,45	125,63± 16,13	145,00 ± 26,41	149,0 ± 9,14
Ig A(г/л)	1,63 ± 0,11	1,56 ± 0,21	1,78 ± 0,22	1,94 ± 0,07
Ig M(г/л)	1,13 ± 0,40	1,12 ± 0,08	1,36 ± 0,10	1,21 ± 0,12
Ig G(г/л)	9,34 ± 0,54	9,60 ± 0,65	10,96 ± 0,31	10,14±1,47
VEGF, пг/мл***	426,94 ± 33,86	309,40 ± 75,50	231,79 ± 64,44*	485,9 ± 56,68**

* достовірна різниця відносно групи до операції з $p < 0,05$;

** достовірна різниця відносно групи через 3 місяці після операції з $p < 0,05$;

*** пг/мл – пікограм/мілілітр

Схожу тенденцію мають також зміни, які показників у синовіальній рідині обстежуваних виявлені нами при дослідженні аналогічних хворих (Табл. 2).

Таблиця 2

Показники гуморальної ланки імунітету у синовіальній рідині хворих на ДПВНС за групами спостережень

Групи спостережень / Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС через 2 тижні після операції (група 2)	Група з ДПВНС через 3 місяці після операції (група 3)	Група з рецидивом ДПВНС (група 4)
ЦІК (умов. од)	32,77 ± 6,65	24,6 ± 5,21	28,25 ± 6,93	22,0 ± 3,74
Ig A(г/л)	0,87 ± 0,09	0,85 ± 0,16	0,75 ± 0,18	0,87 ± 0,17
Ig M(г/л)	0,65 ± 0,08	0,61 ± 0,09	0,92 ± 0,10	0,72 ± 0,13
Ig G(г/л)	5,93 ± 0,81	4,97 ± 0,76	6,46 ± 0,81	5,70±0,96
VEGF, пг/мл	1995,77 ± 310,04	946,66 ± 643,01	250,40 ± 25,87*	2209,00 ± 461,35**

* достовірна різниця відносно групи 1 з $p < 0,05$;

** достовірна різниця відносно групи 3 з $p < 0,05$.

Показники гуморальної ланки імунітету (рівень ЦІК, концентрація основних класів імуноглобулінів А та G) у синовіальній рідині хворих на ДПВНС зазнають певних статистично недостовірних коливань. Виявлено зниження рівня VEGF у понад 2 рази під час контрольного дослідження хворих через 2 тижні після операції. І тільки через 3 місяці після операції, коли спостерігається зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів (група 3), різниця набуває статистичної достовірності. Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня васкулярного ендотеліального фактора росту у синовіальній рідині хворих групи 4 у понад 8 разів, порівняно з хворими групи 3. Слід зазначити, що у хворих з рецидивом ДПВНС, терміни від оперативного втручання до появи повторних клінічних ознак

поновлення патологічного процесу були різними – від 3 місяців до 7 років.

Аналізуючи наявні дані медичної документації та результати обстеження, для виявлення причини виникнення рецидиву ПВНС КС у досліджуваних хворих, з'ясували, що у 4-ох з них була біологічна причина (агресивний перебіг ПВНС). Тільки в одному випадку з 5, а саме у хворого, який проходив лікування в іншому лікувальному закладі, була виявлена діагностично-лікувальна помилка, що полягала в невірно обраній хірургічній тактиці з частковим видаленням зміненої захворюванням синовії.

Якщо подати інформацію графічно, то стає зрозуміло, що стрімкий ріст рівня VEGF у сироватці крові (див. Рис. 1) і у синовіальній рідині (Рис. 2) характеризує рецидивування патологічного

процесу та потребує подальшого ретельного динамічного спостереження або повторного хірургічного втручання із застосуванням додаткових методів лікування (як, наприклад, дистанційна променева терапія тощо).

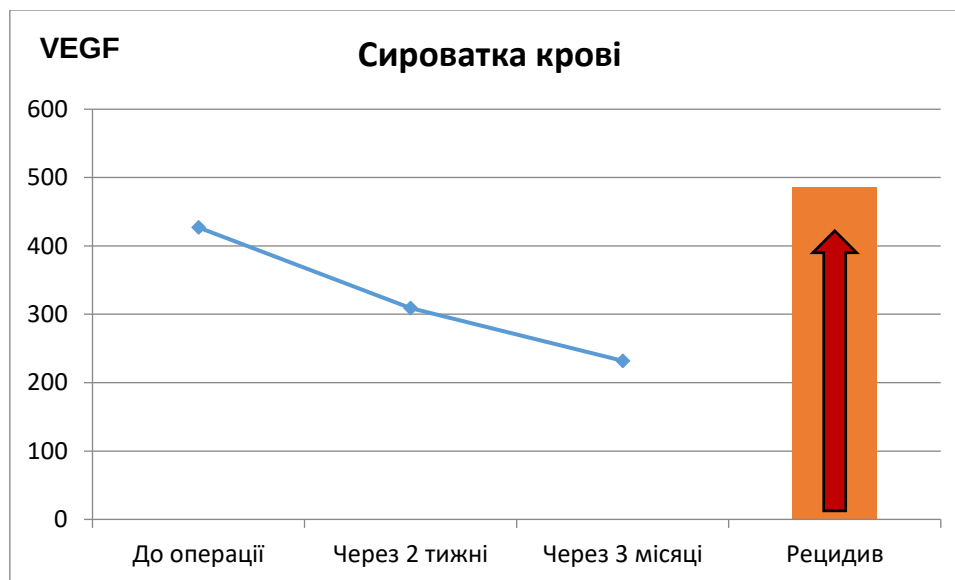


Рис. 1. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (пг/мл) у сироватці крові досліджуваних хворих на ДПВНС КС.



Рис. 2. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (пг/мл) у синовіальній рідині досліджуваних хворих на ДПВНС КС.

В дослідженні звучать терміни досліджень через 2 тижні та через 3 місяці. Вони є не випадковими. Так, термін через 2 тижні після операції – це період, коли знімаються післяопераційні шви і пацієнт продовжує післяопераційну реабілітацію дистанційно, за місцем проживання. Термін виконання повторних обстежень та огляду в 3 місяці також є обґрунтованим. Немає в літературі роботи, де чітко було описано про регенераторні можливості синовіального шару суглобової капсули людини після синовектомії. Bentley G. et al, які проводили експериментальне дослідження на тваринах, дослідили, що період регенерації внутрішнього шару суглоба триває в діапазоні 85-110 днів, в

залежності від індивідуальних особливостей [19]. Найбільш інформативним неінвазивним методом діагностики ПВНС є метод магнітно-резонансної томографії (МРТ). Цей метод широко застосовують в ортопедії та травматології для дослідження синовітів. Так, Ostergaard та співавторами було проведено дослідження щодо контролю регенерації синовіального шару суглобової капсули із застосуванням МРТ. За їхніми даними, синовіальна мембрана регенерувала через два місяці після артроскопічної синовектомії колінного суглоба, і, не зважаючи на значне зменшення її товщини порівняно з нормою, часто виявляла ознаки рецидивуючого синовіту [20].

Тому ми і запропонували робити МРТ-контроль та контрольне лабораторне дослідження пацієнтів через 3 місяці після операції, щоб

оцінювати стан регенованого внутрішнього шару суглобової капсули. В подальшому – подвоювали термін, відповідно 6 та 12 місяців (Рис. 3).



*. – МРТ колінного суглоба виконується через 3, 6 та 12 місяців після операції. В подальшому, протягом 5 років 1 раз на рік. Далі, 1 раз на 5 років.

Рис. 3. Схема. Розроблений та запропонований нами лікувальний алгоритм для хворих на ПВНС КС.

Клінічний приклад. Ми представляємо клінічний випадок пацієнта Р.М.М., якому на момент звернення в ДУ «ІТО НАМН України» було 28 років. Він звернувся зі скаргами на біль, набряк,

обмеження рухів у лівому колінному суглобі, які турбували його протягом 1 року. Консервативне лікування покращення не приносило. За даними МРТ було запідозрено ПВНС КС (Рис. 4).



Рис. 4. Фото. МРТ до операції хворого Р.М.М. 28 років: білими стрілочками вказані ділянки з, ймовірно, найбільшою кількістю депонованого гемосидерину.

Нами було визначено, що до операції рівень VEGF в сироватці крові пацієнта був 732,6 пг/мл (що 2 рази більше, ніж верхня межа референтних значень), а рівень VEGF в синовіальній рідині склав 1329,9 пг/мл. Пацієнту після обстеження було виконано тотальну артроскопічну синовектомію

колінного суглоба. Під час операції візуальна картина відповідала такій, як і при дифузній формі ПВНС КС – вся синовіальна оболонка була уражена захворюванням, масивні розростання ворсинчастих та вузлових розростань. (Рис. 5).

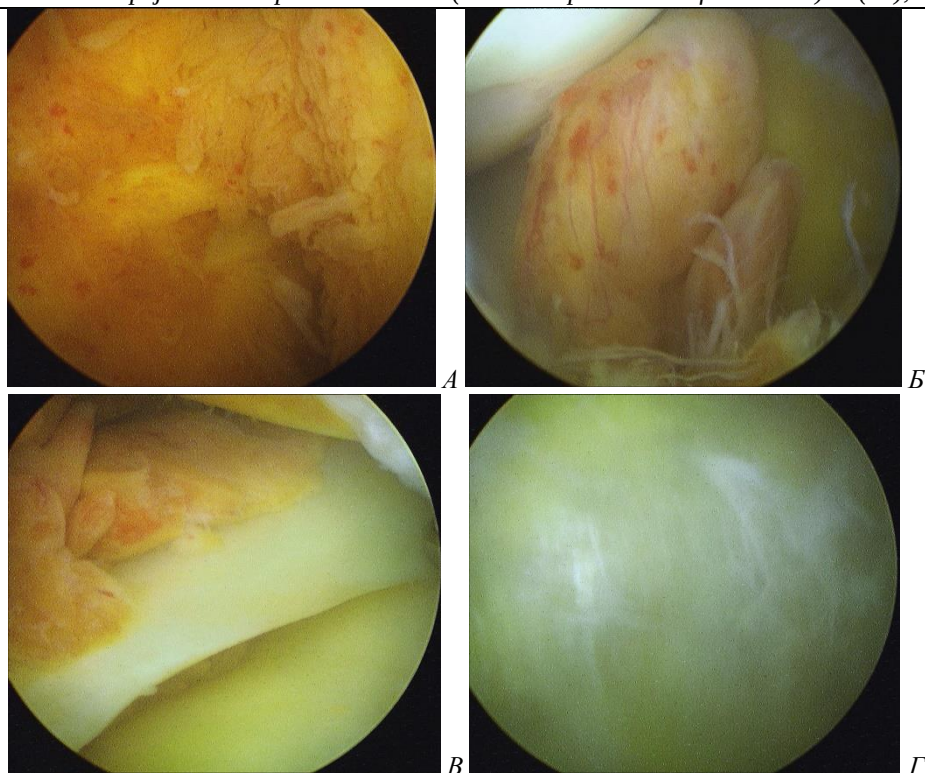


Рис. 5. Фото. Артроскопічна картина ПВНС КС пацієнта Р.М.М. у різних відділах: характерне забарвлення синовіального шару суглобової капсули помаранчево-коричневого кольору верхньо-латерального наколінкового завороту (А), вузлуваті утворення проліферованої захворюванням оболонки в передньому відділі (Б), ворсинчасті утворення над і під меніском (В), а також вигляд порожнини суглоба після тотальної синовектомії (Г).

Під час операції робили забір біологічного матеріалу, який проходив подальше мікробіологічне, імунологічне та патогістологічне дослідження. Так як «золотим стандартом в діагностиці ПВНС (ТСГКП) є патогістологічне

дослідження, то його проводили спільно з нашою патоморфологічною лабораторією [21]. У пацієнта відбулась верифікація діагнозу – ДПВНС КС (Рис. 6).

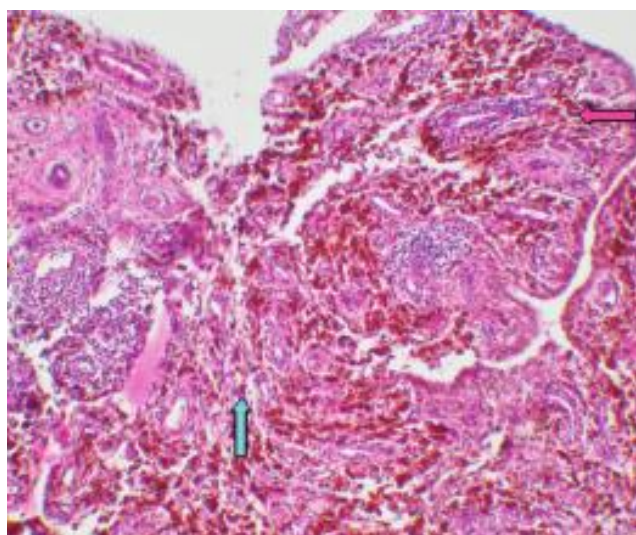


Рис. 6. Фото. Гіпертрофовані синовіальні ворсини (рожева стрілка) і об'ємні скупчення сидерофагів у власній пластинці синовіального шару (блакитна стрілка) при ДПВНС. Гістопрепарат тканини синовіального шару капсули колінного суглоба при ДПВНС пацієнта Р.М.М. Забарвлення гематоксином та еозином, x80.

Ранній післяопераційний період пройшов без особливостей, пацієнт відмічав покращення стану в суглобі. Через 2 тижні після операції ми визначили

вміст VEGF в сироватці крові хворого (643,8 пг/мл) та вміст VEGF в пунктаті колінного суглоба (1109,3 пг/мл). Аналізуючи ці дані, можна сказати, що

показники VEGF у обох біологічних рідинах дещо знизились, але вони все-одно були в 2 рази вищі за верхню межу референтних значень. На нашу думку, це було пов'язано з тим, що у хворого в такий ранній післяопераційний період було післяопераційне запалення, адже після синовектомії утворюється велика ранева поверхня. Нами було запропоновано пацієнту прийти на контрольний огляд через 1 місяць після операції.

На огляді хворого через 1 місяць після операції колінний суглоб був інтактним, без ознак набряку, рухи в крайніх положеннях дещо обмежені (що відповідало даному періоду після операції), больові відчуття спостерігались лише після інтенсивних фізичних навантажень. Було визначено рівень VEGF в сироватці крові – 321,7 пг/мл. Враховуючи те, що внутрішній шар суглобової капсули

відновлюється в діапазоні 80-110 днів, тобто регенераторний процес все ще тривав, ми трактували даний показник, як добрий, адже вдалось максимально наблизитись до верхньої межі референтних значень VEGF. Хворому було рекомендовано МРТ-контроль та контрольне лабораторне й клінічне обстеження через 3 місяці після операції, відповідно до запропонованого нами лікувального алгоритму. Проте пацієнт проігнорував наші рекомендації і звернувся майже через 7 місяців після операції.

За даними клінічного обстеження у пацієнта був виражений біль, набряк, обмеження рухів, відчуття скутості та дискомфорту в порожнині суглоба. На МРТ також спостерігались ознаки рецидиву захворювання (Рис. 7).



Рис. 7. Фото. МРТ через 7 місяців після операції хворого Р.М.М. 28 років: білими стрілочками вказані ділянки з рецидивом ДПВНС.

Визначено, що рівень VEGF в сироватці крові пацієнта був 643,8 пг/мл (що 2 рази більше, ніж верхня межа референтних значень), а рівень VEGF в синовіальній рідині (пунктаті колінного суглоба) склав 3012,4 пг/мл. Пацієнту після обстеження було виконано тотальну відкриту синовектомію колінного суглоба з подальшим курсом дистанційної променевої терапії, відповідно до розробленого нами лікувального алгоритму.

Аналізуючи отримані нами дані рівня VEGF в сироватці крові, бачимо, що відбулося його

підвищення майже до показників, як і до операції (Рис. 8). А от рівень VEGF в синовіальній рідині став в 2 рази більшим, ніж до первинної операції щодо ПВНС КС (Рис. 9). Це свідчить про локальний агресивний перебіг захворювання при рецидиві. Ймовірніше за все, якби пацієнт пройшов необхідний комплекс обстежень через 3 місяці після операції, нами було б встановлено підозру щодо рецидиву захворювання та надано медичну допомогу в необхідному обсязі.

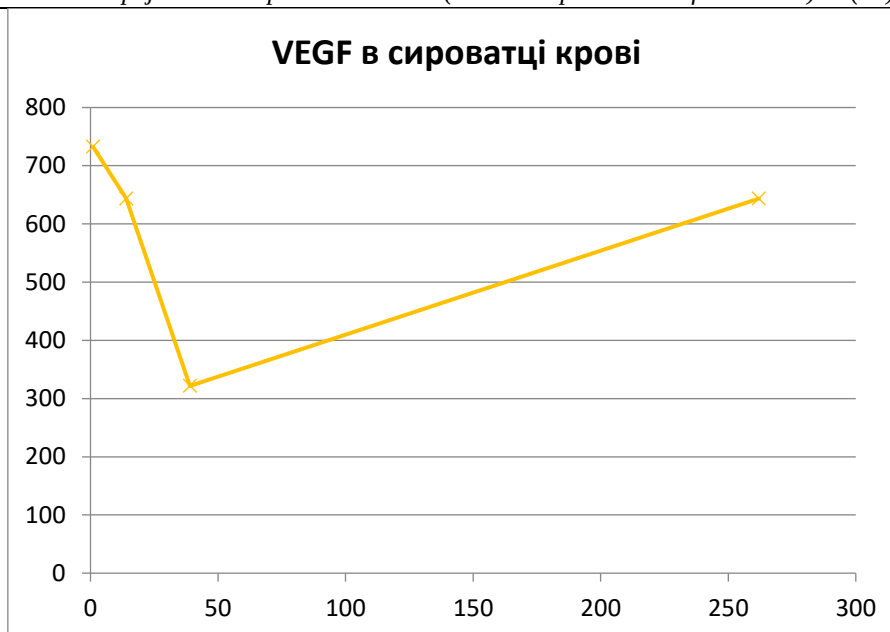


Рис. 8. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (вісь ордината, пг/мл) у сироватці крові хворого Р.М.М. з ДПВНС КС від первинного звернення до рецидиву (вісь абсциса, дні).

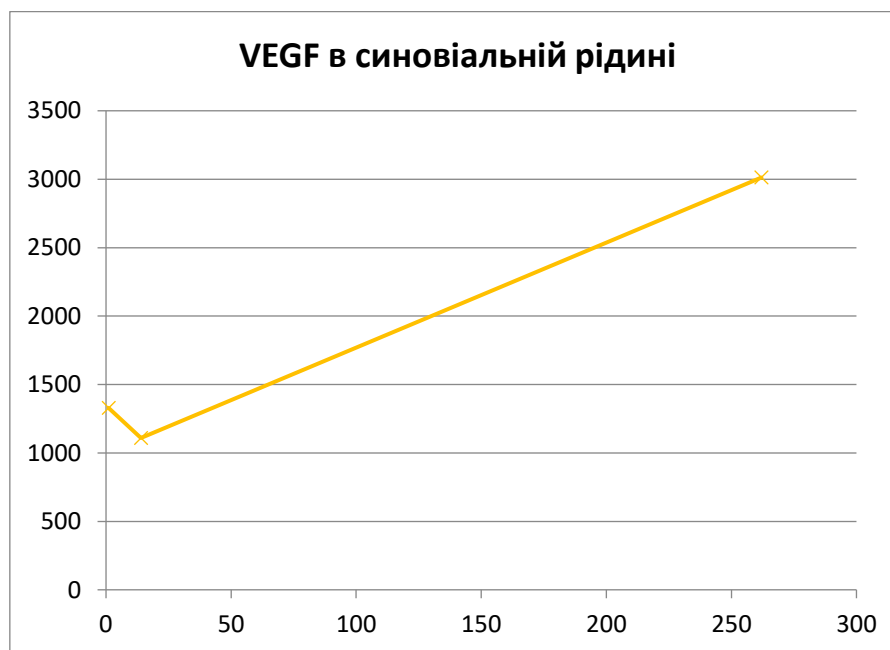


Рис. 9. Діаграма. Динаміка рівня VEGF (вісь ордината, пг/мл) у синовіальній рідині хворого Р.М.М. з ДПВНС КС від первинного звернення до рецидиву (вісь абсциса, дні).

На діаграмах бачимо (Рис. 8, Рис. 9), що після операції відбувається зниження рівня вмісту VEGF в обох досліджуваних нами біологічних рідинах. Проте, за умови виникнення рецидиву ПВНС, спостерігається суттєве підвищення його вмісту і в сироватці крові, і в синовіальній рідині. Такі високі цифри вмісту VEGF в синовіальній рідині при рецидиві (3012,4 пг/мл) ми пояснюємо високою локальною агресивністю захворювання. Адже, аналізуючи дані МРТ хворого до операції (Рис. 4) та після виникнення рецидиву (Рис. 7), спостерігаємо, що об'єм патологічно новоутвореної ПВНС синовії більший за умови рецидиву захворювання.

Якщо ознаки синовіту у прооперованих хворих продовжують зберігатись протягом кількох місяців, або після тривалого періоду спостереження з'являються знову, то визначення рівнів вмісту VEGF в обох біологічних рідинах, чи хоча б в одній з них, матиме одне з ключових значень щодо раннього прогнозування рецидиву захворювання у хворих на ПВНС КС.

Проведені нами дослідження свідчать про можливість та необхідність використання судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) як одного з ймовірних діагностичних і прогностичних критеріїв (маркерів) перебігу ПВНС та виникнення рецидиву захворювання, особливо коли мова йде про ДПВНС.

Висновки:

1. Отримані результати проведених досліджень свідчать про те, що спостерігається суттєве зниження рівня вмісту VEGF у сироватці крові хворих з ПВНС КС на 37% через 2 тижні після операції і досягає достовірного зниження на 46% у хворих через 3 місяці після хірургічного лікування. Саме у цей період часу рівень вмісту VEGF знаходиться у межах нормальних референтних значень (80–300 пг/мл). Слід зауважити, що у сироватці крові пацієнтів групи з рецидивом ПВНС виявлено підвищення рівня VEGF на 13%, порівняно із рівнем до операції. Проте різниця статистично недостовірна. Достовірною є відмінність лише відносно групи хворих через 3 місяці після операції (з $p < 0,05$).

2. Нами спостерігалось зниження рівня VEGF в синовіальній рідині хворих на ПВНС у понад 2 рази через 2 тижні після операції та зниження рівня VEGF більше, ніж у 7 разів через 3 місяці після операції. Саме в період через 3 місяці після хірургічного лікування різниця стає статистично достовірною ($p < 0,05$). Особливої уваги заслуговує значне достовірне підвищення рівня VEGF у синовіальній рідині у групі хворих з рецидивом ПВНС ($p < 0,05$) у понад 8 разів, порівняно з показниками групи хворих на ПВНС через 3 місяці після операції.

3. Стрімкий ріст рівня VEGF у сироватці крові та у синовіальній рідині у прооперованих хворих з ПВНС КС характеризує високу ймовірність рецидивування патологічного процесу та потребує подальшого ретельного динамічного спостереження або повторного хірургічного втручання із застосуванням додаткових методів лікування (як, наприклад, дистанційна променева терапія тощо).

4. Низька (невисока) інформативність досліджуваних показників імунологічної реактивності для діагностики пігментного віллонодулярного синовіту колінного суглоба та прогнозування ймовірності виникнення рецидиву даного захворювання після операції, свідчать про необхідність продовження пошуку критеріїв оцінки його перебігу і прогнозування результатів хірургічного лікування.

5. Невелика кількість досліджуваних нами пацієнтів з рецидивом ПВНС (13%) говорить про те, що було підібрано правильний підхід щодо лікування пацієнтів з ПВНС, який дозволяє як отримати добрі та відмінні результати лікування, так і максимально зменшити кількість рецидивів.

6. За умови агресивного перебігу ПВНС, під час рецидиву показники вмісту VEGF в синовіальній рідині будуть значно вищими, ніж показники в сироватці крові.

7. На основі проведеного дослідження та демонстрації клінічного випадку можна сказати, що визначення рівня васкулярного ендотеліального фактору росту (VEGF) в сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ПВНС до операції та через 3, 6, 12 місяців після операції може слугувати

одним з ймовірних прогностичних маркерів щодо виникнення чи не виникнення рецидиву захворювання.

Список літератури:

- Gao M., Li H. Multifocal pigmented villonodular synovitis coexisting in both the knee joint and the patella: a case report and literature review / M. Gao // BMC Musculoskeletal Disord. – 2017. 18:293.
- Steinmetz S., Rougemont A.L., Peter R. Pigmented villonodular synovitis of the hip / S. Steinmetz // EFORT Open Rev. – 2016: 260-266.
- Predescu V., Bojinca V.C., Deleanu B., Bojinca M. Pacydermoperiostosis Associated With Pigmented Villonodular Synovitis / V. Predescu // J Bone Res. – 2017. 5: 179. doi:10.4172/2572-4916.1000179.
- Shah S.H., Porrino J.A., Green J.R., Chew F.S. Bilateral pigmented villonodular synovitis of the knee / S.H. Shah // Radiol Case Rep. – 2015. 10: 56 -60.
- Murphey M.D., Rhee J.H., Lewis R.B., Fanburg-Smith J.C., Flemming D.J., et al. Pigmented Villonodular Synovitis: Radiologic-Pathologic Correlation / M.D. Murphey // RadioGraphics. – 2008. 28: 1493–1518.
- Гавриленко Т.І., Ілляш М.Г., Мітченко О.І., Воронков Л.Г., Якушко Л.В., Панченко Л.М., Рижова Н.О. Роль васкулярного ендотеліального фактора росту в розвитку запалення та імунного реагування у пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом / Т.І. Гавриленко // Український ревматологічний журнал. – 08 жовтня 2012. – с. 1-6.
- Daniel T.O. and Abrahamson D. Endothelial signal integration in vascular assembly / T.O. Daniel // Annu. Rev. Physiol. – 2000. 62:649-671.
- Nugent M.A., Iozzo R.V. Fibroblast growth factor-2 / M.A. Nugent // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2000. 32:115-120.
- Petrova T.V., Makinen T., Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors / T.V. Petrova // Exp. Cell. Res. – 1999. 253:117-130.
- Davis S., Aldrich T.H., Jones P.F., Acheson A., Compton D.L., Jain V., Ryan T.E. et al Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning / S. Davis // Cell. – 1996. 87:1161-1169.
- Eliceiri B.P., Cheresh D.A. The role of alpha v integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development / B.P. Eliceiri // J. Clin. Invest. – 1999. 103:1227-1230.
- Roberts D.D. Regulation of tumor growth and metastasis by thrombospondin-1 / D.D. Roberts // FASEB J. – 1996. 10:1183-1191.
- O'Reilly M.S., Holmgren L., Shing Y., Chen C., Rosenthal R.A., Moses M., Lane W.S. et al Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma / M.S. O'Reilly // Cell. – 1994. 79:315-328.
- O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., Fukai N., Vasios G., Lane W.S., Flynn E. et al Endostatin: an

endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth / M.S. O'Reilly // Cell. – 1997. 88:277-285.

15. Terman B.I., Stoletov K.V. VEGF and Tumor Angiogenesis / B.I. Terman // Einstein Quart. J. Biol. and Med. – 2001. 18:59-66.

16. Nissen M.J. et al Efficacy of intra-articular bevacizumab for relapsing diffuse-type giant cell tumour / M.J. Nissen // In: Ann Rheum Dis. – 2014. 73(5), P. 947–948.

17. Manchini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235 – 239.

18. Haskova V. Novy spůsob stanovení cirkulujících imunokomplexů v lidských serech / V. Haskova // Z Cas. Lek. Ceb. – 1977. – № 14 (116). – C. 437 – 438.

19. Bentley G., Kreutner A., Ferguson A.B. Synovial regeneration and articular cartilage changes

after synovectomy in normal and steroid-treated rabbits / G. Bentley // J Bone Joint Surg Br. – 1975.;57(4):454-62. – PMID: 1194312.

20. Ostergaard M., Ejbjerg B., Stoltenberg M., Gideon P., Volck B., Skov K. et al Quantitative magnetic resonance imaging as marker of synovial membrane regeneration and recurrence of synovitis after arthroscopic knee joint synovectomy: a one year follow up study / M. Ostergaard // Ann Rheum Dis. – 2001.; 60(3): 233–236. – doi: 10.1136/ard.60.3.233. – PMID: 11171684

21. Григоровский В.В., Сильченко В.П., Григоровская А.В. Гистологическое строение, клеточный состав и клинично-морфологическая дифференциальная диагностика синовиальной гигантоклеточной опухоли диффузного типа / В.В. Григоровский // Онкология. – 2015. Т. 17, № 2. – с. 119-128.

Madzule M.

Resident doctor of the Department of family medicine
Riga Stradiņš University, Latvia

Veide L.

Resident doctor of the Department of gastroenterology
Riga Stradiņš University, Latvia

Vilkoite I.

Medical doctor of the Department of gastroenterology
Health center 4, Riga, Latvia

ENDOSCOPIC APPEARANCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH BODY MASS INDEX

Abstract. Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common condition characterized by the presenting symptoms of heartburn and/or regurgitation.

GERD affects millions of people worldwide and has an estimated worldwide prevalence of 8-33%. An important risk factor for GERD is obesity, which has been increasing in prevalence and is strongly associated with adverse metabolic, cardiovascular, chronic inflammatory and malignant health outcomes.

The aim of the study. To study the association between the BMI and endoscopic appearance of GERD. **Materials and methods.** Retrospective study, medical documentation of 250 patients in Health center 4, Riga, Latvia has been analyzed. Data included patients gender, age, weight, height, calculated BMI (body mass index), stage of GERD using Los Angeles classification. The association between BMI and endoscopic appearance of GERD was studied using various statistical tests - Shapiro-Wilk test, Kolmogorov-Smirnov test, nonparametric test - Kruskal-Wallis test, Pairwise Comparisons and Chi Square test.

Results. From 250 total cases of endoscopic positive GERD, 59% (147) representatives were women and 41% (103) were men. The median age of the patients was 40(31.75-50.00) years. The median BMI was 27.16(23.79-30.13) kg/m². The median BMI in GERD groups A – 25.24 (22.75-28.73), B - 28.91(26.04-30.31) and C - 30.04(27.71-32.01) kg/m². The distribution of BMI differs across GERD stages (p<0.001). BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage B (28.91(26.04-30.31) kg/m²) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m²) (p<0.05). And BMI is statistically significantly higher between patients with diagnosed GERD, stage C (30.04(27.71-32.01)) kg/m²) than stage A (25.24(22.75-28.73) kg/m²) (p<0.001).

Conclusion. This study demonstrates an association between the BMI and endoscopic appearance of GERD. The median BMI is higher in GERD stages where mucosal damage is greater.

Key words: GERD (gastroesophageal reflux disease), BMI (body mass index), upper gastrointestinal endoscopy, obesity, risk factors.

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition in which acid backs up from the stomach into the esophagus and even up to the throat, irritating their lining tissues. GERD is a common chronic disorder in developed countries of the world. **GERD affects millions of people worldwide and** has an estimated

worldwide prevalence of 8-33%, the prevalence in the Western world was found to be 10-20% and less than 5 percent in Asia. Gastroesophageal reflux disease is one of the most frequent diseases encountered by primary care physicians and gastroenterologists. [1.2.4.]

The classic and most common symptoms of GERD is heartburn and regurgitation. Other symptoms