

New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:601-611, 2014

16. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25:1670-1676, 2007

17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004

18. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al: Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16:1311-1319, 2005

19. Komori H, Beppu T, Baba Y, et al: Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 15:263-270, 2010

20. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 24:2065-2072, 2006

21. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al: Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE

observational cohort study. *Oncologist* 14:862-870, 2009

22. Nebuloni DR, Mak MP, Souza FH, et al: Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. *Mol Clin Oncol* 1:175-179, 2013

23. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al: Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42:377-381, 2009

24. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 23:9243-9249, 2005

25. Masi G, Loupakakis F, Pollina L, et al: Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 249:420-425, 2009

26. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al: A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol* 20:4289-4297, 2013

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»*

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»*

Salmanova K.M.

*Researcher, Department of Immunology
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH PIGMENTED VILLONODULAR SYNOVITIS (TENOSINOVIAL GIANT CELL TUMOR) OF THE KNEE JOINT

Панченко Леся Михайлівна

*Кандидат медичних наук, завідувач 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»*

Костогриз Юрій Олегович

*Молодший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих
Державна установа «Інститут травматології та ортопедії»*

ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ПІГМЕНТНИЙ ВІЛЛОНОДУЛЯРНИЙ СИНОВІТ (ТЕНОСИНОВІАЛЬНУ ГІГАНТОКЛІТИННУ ПУХЛИНУ) КОЛІННОГО СУГЛОБА

Summary. Cellular and humoral immunity in the blood and synovial fluid were studied in all patients with knee synovitis. The analysis of the obtained data on indicators of humoral immunity in the blood serum of the patients with pigmented villonodular synovitis (PVNS) of the knee examined by us, allowed to establish the presence of a probable difference of parameters with $p < 0,05$ indicator of the concentration of immunoglobulin A in patients with relapse of the disease relative to the total number of patients with PVNS.

Резюме. Проведено дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету в крові і гуморальної ланки в сироватці крові та синовіальній рідині у всіх досліджуваних пацієнтів з синовітом колінного суглоба. Проведені дослідження встановили наявність статистично значущої відмінності лише окремих показників імунологічної реактивності у групах до оперативного втручання, після оперативного втручання та з ознаками рецидиву ДПВНС КС. Аналіз отриманих даних щодо показників гуморального імунітету у сироватці крові обстежених нами хворих на пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) колінного суглоба, дозволив встановити наявність вірогідної різниці параметрів з $p < 0,05$ показника концентрації імуноглобуліна А у пацієнтів з рецидивом захворювання відносно загальної кількості хворих на ПВНС.

Keywords: *pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis, cellular immunity, humoral immunity link.*

Ключові слова: *пігментний віллонодулярний синовіт, теносиновіальна гігантиклітинна пухлина, ревматоїдний артрит, клітинна ланка імунітету, гуморальна ланка імунітету.*

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 гігантиклітинна пухлина (ТСГКП). В даній статті розглядаються особливості та роль значення імунологічних показників в діагностиці, диференційній діагностиці та післяопераційному перебігу даного захворювання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Пігментний віллонодулярний синовіт (ПВНС) є досить рідкісним представником сімейства ексудативно-проліферативних, псевдопухлинних та запальних захворювань [1]. Він є доброякісним захворюванням з, як правило, моноартикулярним ураженням, що виникає і вражає синовіальний шар капсули суглоба, синовіальні бурси та сухожилкові піхви. ПВНС зустрічається в двох формах: локальна (у вигляді поодиноких вузлуватих утворень) та дифузна (з поєднанням ворсинчастих та вузлуватих утворень) [2]. Клінічний перебіг його може бути як сприятливим, так і місцево агресивним [3-6]. Протягом століття так і не вдалось з'ясувати патогенез ПВНС, який, на сьогодні, лишається недостатньо вивченим. Було проаналізовано численні гіпотези, включаючи неопластичні, запальні, травматичні, метаболічні та вірусні шляхи, але жодна з них так і не змогла бути

підтверджена, як причинний механізм [7]. ПВНС вражає переважно дорослих осіб віком від 20 до 50 років, при відносно рівному гендерному співвідношенні [1, 5]. Діагностика ПВНС колінного суглоба (КС) може бути важкою через різноманітність клінічних симптомів, віку та анамнестичних даних пацієнтів. А це означає, що встановлення остаточного діагнозу часто затягується [3, 4]. Дане захворювання може імітувати безліч інших моноартикулярних патологій через неспецифічний характер його симптомів. Так локальна форма ПВНС (ЛПВНС) може дати відчуття періодичного блокування та/чи заклацування в колінному суглобі [4, 7], тоді як при дифузній формі ПВНС (ДПВНС) перебіг захворювання може бути, як відносно безболісним, так і викликати значний біль, дискомфорт, набряк [3, 4]. Також пацієнти можуть відчувати скутість та обмеження обсягу рухів, можлива поява геморагічного характеру ексудату [8]. На момент первинного звернення та діагностики в профільних установах з'ясовувалось, що дані скарги часто були присутні протягом тривалого часу, іноді навіть протягом років [3, 4]. Скарги пацієнтів можуть посилюватися, коли хвороба прогресує і стає агресивною, що негативно впливає на повсякденне життя та життєдіяльність; однак, важко оцінити достеменно вплив захворювання на суглоб, оскільки на цю тему існує дуже мало досліджень [6, 9, 10].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Своєчасно не діагностований пігментний віллонодулярний синовіт колінного суглоба в подальшому має здатність до прогресування, поширення процесу з синовіальної

оболонки за межі капсули. Невірна та несвоєчасна діагностика 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. Вивчення імунологічних показників та їх особливостей в крові та синовіальній рідині пацієнтів з ПВНС колінного суглоба залишається ще остаточно невизначеним.

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати особливості імунологічних показників у пацієнтів з синовітом колінного суглоба, який виник на ґрунті ПВНС, для покращення діагностики, доопераційного планування та післяопераційного лікування з можливістю прогнозування ймовірності виникнення/не виникнення рецидиву в майбутньому.

Викладення основного матеріалу. Матеріали і методи. Робота виконана в атестованій імунологічній лабораторії за сертифікованими і стандартизованими методиками (Свідоцтво про атестацію № ПТ-368/18 видане ДП Укрметрестандарт 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. Оскільки більш агресивною вважається саме дифузна форма захворювання, яка досить часто рецидивує, то нами прийнято рішення провести дослідження саме серед пацієнтів з цією формою.

Імунологічні обстеження були виконані 34 хворим на ПВНС КС – група 1. 13-м пацієнтам на ДПВНС обстеження виконані до синовектомії та через 3 місяці після оперативного втручання – група 2. Серед обстежених нами пацієнтів у двох випадках стався рецидив захворювання – група 3. Крім цього, щоб оцінити і порівняти отримані нами дані у вищезгаданих групах не тільки з референтними значеннями, ми взяли в обробку результати наших попередніх досліджень по визначенню показників імунологічної реактивності у пацієнтів з наслідками травми (з ушкодженням менісків та передніх схрещених зв'язок тощо) – контрольна група – група 4 (51 хворий), та у хворих на ревматоїдний артрит з синовітом колінного суглоба – група 5 (49 хворих). Створення даних груп цікаве також з позиції диференційної діагностики ПВНС, РА та пацієнтів з синовітами, що виникли в наслідок травми КС. Розподіл пацієнтів по групах саме таким чином цікавий також з позиції диференційної діагностики ПВНС,

РА та пацієнтів з синовітами, що виникли в наслідок травми КС.

У всіх обстежених нами пацієнтів досліджено 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) рівні експресії поверхневих клітинних антигенів (фенотипування) головних популяцій лімфоцитів (Лф) за допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр «FACScan» фірми «Becton Dikenson», США) з використанням моноклональних антитіл («Caltag laboratories», США). Визначали вміст у периферичній крові клітин, що мають мембранні фенотипи:

CD3+19– (пан-Т-клітини),
CD3–16+56+ (NK-клітини),
CD3–19+ (В-клітини), [13];
CD3+4+ (Т-хелпери/індуктори),
CD3+8+ (Т-супресори/цитотоксичні клітини),
CD3+16+56+ (NKT-клітини),

2) концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові та синовіальній рідині досліджували з використанням методу радіальної імунодифузії за Manchini [11];

3) рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за реакцією преципітації поліетиленгліколем [12].

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 М – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Результати проведених досліджень порівнювали методом однофакторного дисперсійного аналізу. Відмінності між групами вважали статистично значущими при ймовірності $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження показників клітинної ланки імунітету, на перший погляд, майже не виявило їх відмінностей між групами 1, 2 та 3 (до операції, після операції та з рецидивом захворювання). Під час статистичної обробки матеріалу достовірність відмінностей за Стьюдентом при $p < 0,05$ встановлена у групах 1 та 2 за абсолютною кількістю лімфоцитів, за відносною та абсолютною кількістю Т-клітин загальних (CD3+19–) і абсолютною кількістю Т-хелперів (CD3+4+). Також, вірогідна відмінність з $p < 0,05$ виявлена у групі з рецидивом захворювання (група 3) відносно групи до операції (група 1) за абсолютною кількістю лімфоцитів, абсолютними кількостями В-клітин (CD3–19+), Т-клітин загальних (CD3+19–) і Т-хелперів (CD3+4+), відносними кількостями NKT-клітин (CD3+16+56+)

i NK-клітин (CD3⁺16⁺56⁺). Дані відображені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у крові хворих на ДПВНС КС за групами спостережень

Досліджувані показники		Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)	Референтні значення показників
Лімфоцити		2,47 ± 0,14	1,81±0,23*	1,54±0,03**	1,0-2,8
Лімфоцити (SSlowCD-45bright)	%	31,82 ± 4,32	26,6±2,02	21,0±0,1	28 - 36
	абс. (10 ⁹ /л)	2,13 ± 0,28	1,64±0,23	1,35±0,15	1,36-2,81
В-клітини загальні(CD3 ⁺ 19 ⁺)	%	12,55± 0,95	12,96±1,43	10,3±2,3	7-17
	абс. (10 ⁹ /л)	0,31 ±0,01	0,24±0,05	0,16±0,04**	0,11-0,38
Т-клітини загальні (CD3 ⁺ 19 ⁺)	%	74,23± 1,50	65,84±3,0*	68,8±0,7	61-85
	абс. (10 ⁹ /л)	1,84 ± 0,13	1,21±0,21*	1,06±0,01**	0,95-2,08
Т-хелпери (CD3 ⁺ 4 ⁺)	%	44,77± 3,54	4,72±1,29	26,0±1,1	35-55
	абс. (10 ⁹ /л)	1,01 ± 0,09	0,08±0,02*	0,4±0,01**	0,58-1,34
Т-цитотоксичні (CD3 ⁺ 8 ⁺)	%	28,13± 3,64	36,2±4,37	26,0±1,10	19-35
	абс. (10 ⁹ /л)	0,71 ±0,11	0,69±0,17	0,4±0,01	0,37-0,97
NKT-клітини (CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺)	%	4,8± 0,64	4,72±1,29	8,15±0,05**	0,5 - 6
	абс. (10 ⁹ /л)	0,12 ±0,02	0,08±0,02	0,13±0,01	0,01-0,17
NK-клітини (CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 ⁺)	%	9,48 ± 0,44	17,08±4,12	16,85±2,15**	8-17
	абс. (10 ⁹ /л)	0,24 ±0,02	0,27±0,05	0,26±0,03	0,12-0,37
Розрахункові показники					
Показник		Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)	Референтний інтервал
Імунорегуляторний індекс (Тх/Тс)		1,77 ± 0,31	1,50±0,24	1,49±0,04	1,5-2,6
Контрольна сума (Вк+Тк+НК-к)		96,27±0,55	95,88±0,40	95,95±0,55	(100±5)%

* вірогідна різниця між групами до та після операції з p<0,05;

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

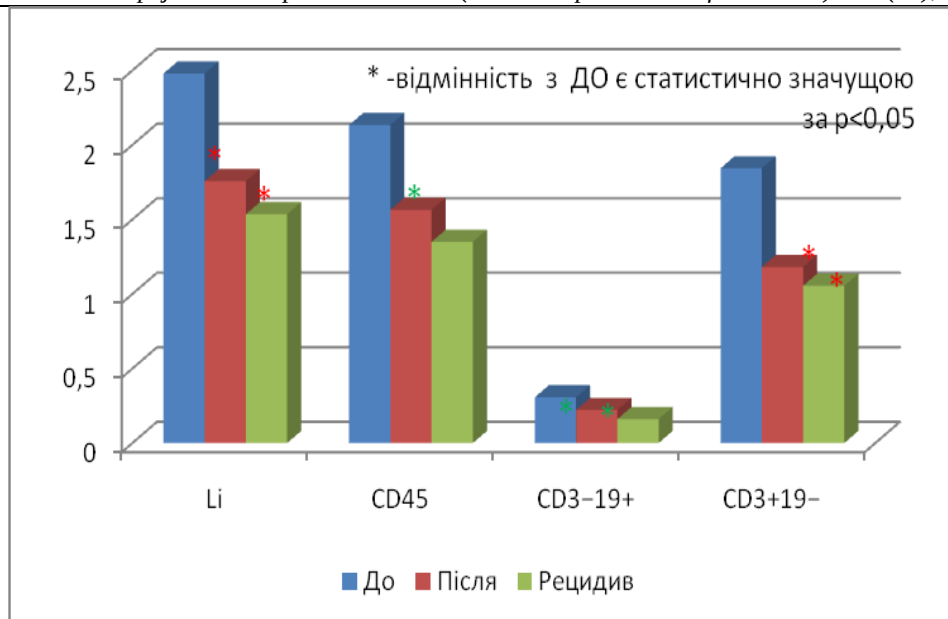


Рис. 1. Діаграма. Співставлення абсолютних параметрів показників клітинної ланки імунітету пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Як видно з діаграми, за абсолютною кількістю лімфоцитів та Т-лімфоцитів (CD 3+19-) є вірогідна відмінність з $p < 0,05$ у групі 2 (після операції) та групі 3 (рецидив ДПВНС) в порівнянні з групою 1 (до операції). За іншими показниками (CD 45 і CD3-19+) є відмінність на рівні тенденції з $p < 0,1$ (Рис. 1).

Проаналізувавши дані відносних параметрів показників клітинної ланки імунітету (Рис.2), встановлено наявність вірогідної різниці у відносній кількості Т-лімфоцитів (CD3+19-) у групах після операції (група 2) та рецидивом ПВНС (група 3) відносно групи до операції (група 1) і НК-клітин у групі 2 в порівнянні з групою 1 (див. Рис. 2).

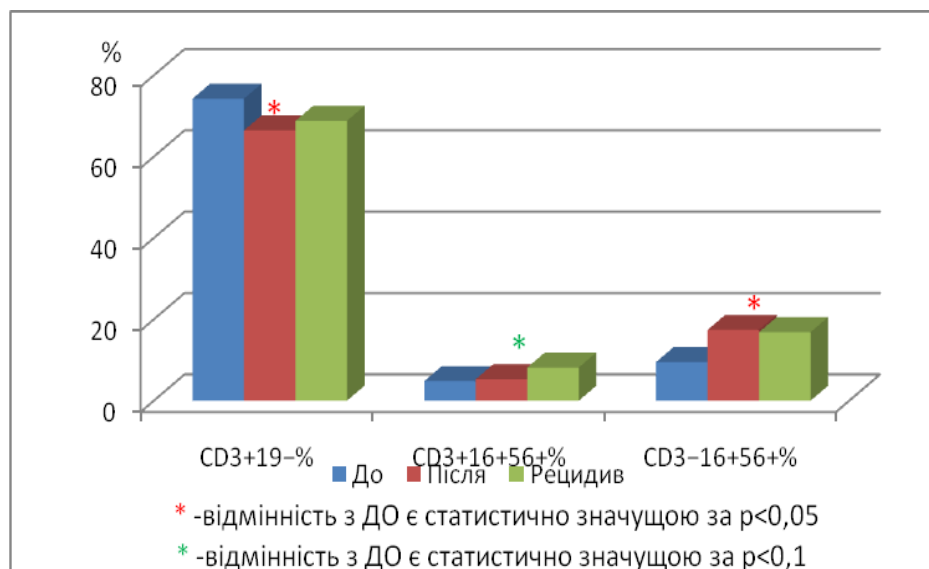


Рис. 2. Діаграма. Співставлення відносних параметрів показників клітинної ланки імунітету пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Провівши аналіз отриманих даних щодо показників гуморального імунітету у сироватці крові обстежених нами хворих 1-ої, 2-ої та 3-ої груп, встановлено, що є вірогідна різниця

параметрів з $p < 0,05$ показника концентрації імуноглобуліна А у пацієнтів 3-ої групи відносно 1-ої групи хворих (див. Табл. 2).

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

Досліджувані показники	Група з ДПВНС до операції (група 1)	Група з ДПВНС після операції (група 2)	Група з рецидивом ДПВНС (група 3)
ЦІК (умов. од)	112,1±7,82	106,9± 7,61	147,5±22,5
Ig A(г/л)	1,58 ± 0,11	1,57±0,22	1,97±0,08**
Ig M(г/л)	1,15 ± 0,05	1,31±0,07	1,42±0,11
Ig G(г/л)	9,60 ± 0,60	9,66±0,63	11,03±0,26

* вірогідна різниця між групами до та після операції з $p<0,05$;

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

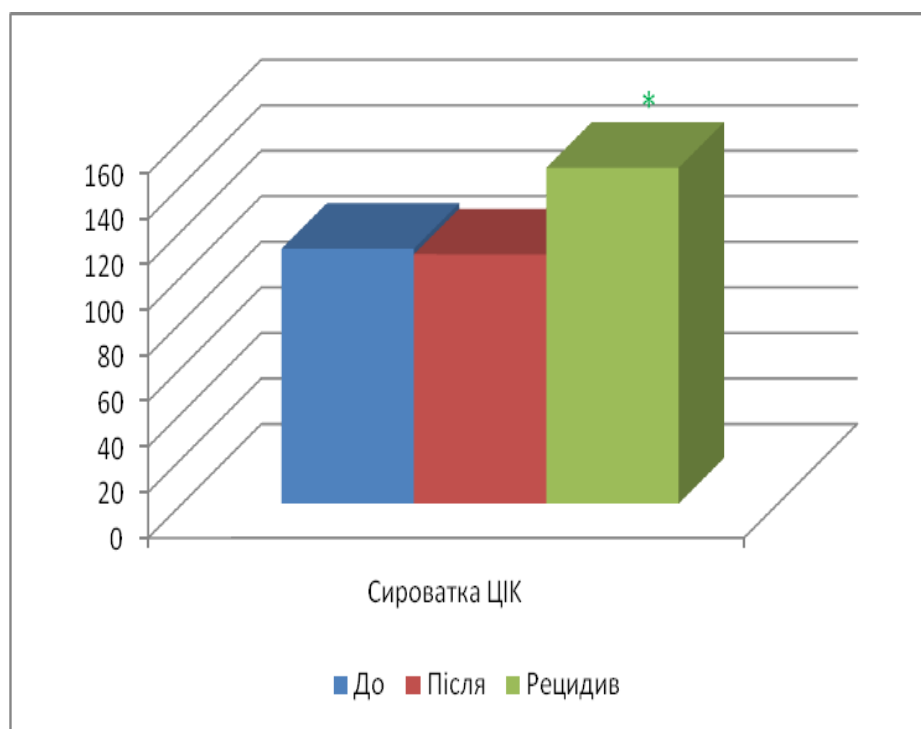
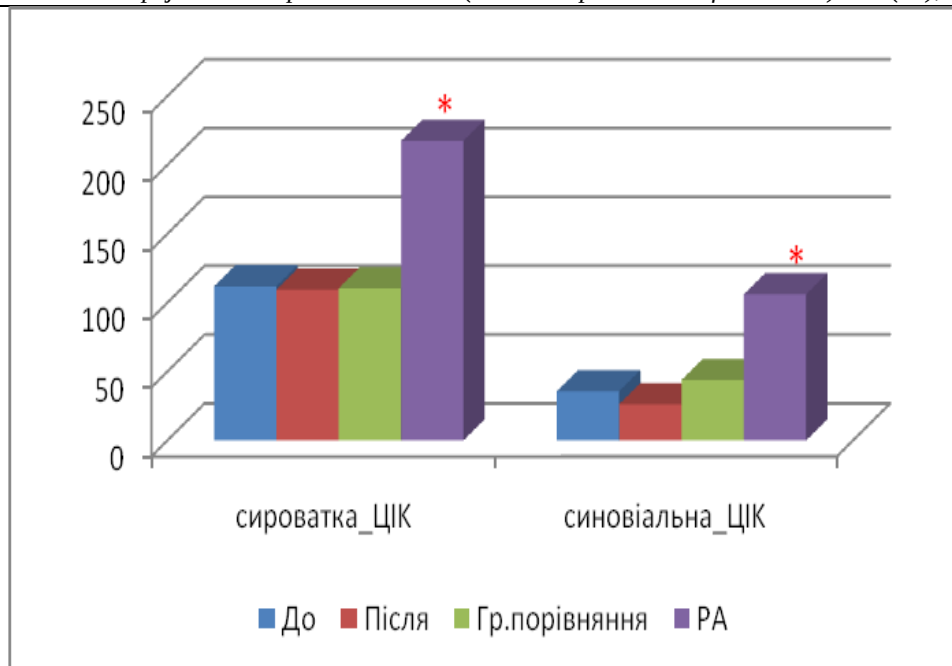


Рис. 3. Діаграма. Співставлення параметрів показника рівня ЦІК у сироватці крові пацієнтів 1, 2 та 3 груп.

Як бачимо на діаграмі (Рис.3), статистично значущої відмінності (з $p<0,05$) рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів до оперативного втручання, пацієнтів після оперативного втручання та в пацієнтів з рецидивом ДПВНС не виявлено.

Методи оцінки місцевого імунітету [13] мають велике значення в діагностиці та визначенні ефективності терапії при багатьох захворюваннях [14].

Оскільки синовіт може бути проявом багатьох патологій, то для порівняння та диференційної діагностики були залучені результати наших попередніх досліджень щодо визначення гуморальних показників у сироватці крові і синовіальній рідині пацієнтів з синовітом КС в наслідок травми (група 4– група порівняння), і хворих на ревматоїдний артрит (група 5), які також лікувались в нашій установі.



* відмінність статистично значуща між групами до, після операції, групи порівняння і групи хворих на РА з $p < 0,05$;

Рис. 4. Діаграма. Співставлення параметрів показника рівня ЦІК у сироватці крові пацієнтів 1, 2, 4 та 5 груп.

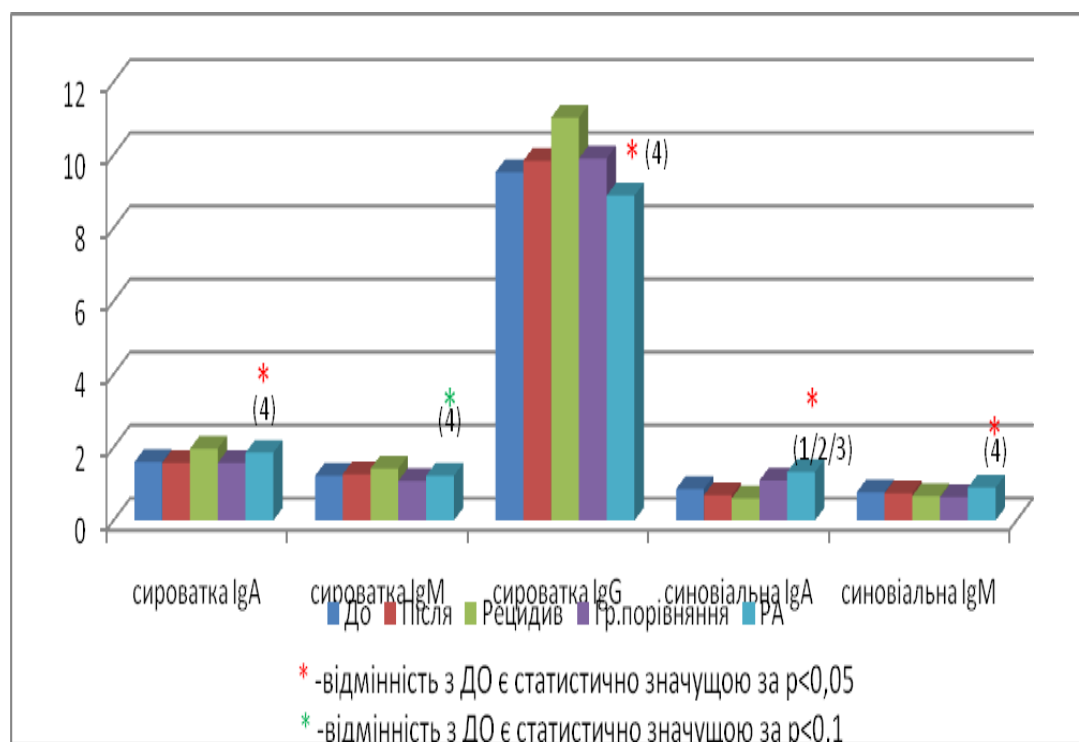


Рис. 5. Діаграма. Співставлення параметрів показників концентрації імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів всіх груп дослідження

За рівнем ЦІК з поміж усіх груп різко виділяється група 5 (хворі на РА), яка статистично достовірно відрізняється від груп 1, 2 та 4, як за даними показників у сироватці крові, так і у синовіальній рідині (див. Рис. 4).

Як видно з діаграми (Рис. 5), статистично вірогідно відрізняється група 5 за концентрацією Ig класів А, М, G у сироватці крові і за концентрацією

Ig M у синовіальній рідині відносно пацієнтів 4 групи. Щодо концентрації IgA у синовіальній рідині, то вірогідна відмінність виявлена у групі 5 в порівнянні з групами 1, 2 та 3 (з $p < 0,05$).

Висновки:

1. Отже, як показали проведені дослідження, є статистично значуща відмінність лише окремих показників імунологічної реактивності у групах до

оперативного втручання, після оперативного втручання та з ознаками рецидиву ДПВНС КС.

2. Є вірогідна різниця з $p < 0,05$ за абсолютною кількістю лімфоцитів та Т-лімфоцитів (CD 3+19-) у пацієнтів 1-ої, 2-ої та 3-ої груп. Є статистично достовірна відмінність у відносній кількості Т-лімфоцитів (CD3+19-) у групах після оперативного втручання та з рецидивом ДПВНС відносно групи 1 і NK-клітин у групі 2 в порівнянні з хворими групи 1.

3. Не виявлено статистично значущої відмінності (з $p < 0,05$) рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів до, після оперативного втручання та з рецидивом ДПВНС. За рівнем ЦІК група 5 статистично достовірно відрізняється від груп 1, 2, 4, як у сироватці крові, так і у синовіальній рідині. Статистично вірогідно відрізняється також група хворих на РА за концентрацією Ig класів A, M, G у сироватці крові і за концентрацією Ig M у синовіальній рідині відносно групи порівняння (наслідки травми).

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. На нашу думку, слід продовжити вивчення інших інформативних критеріїв у крові та синовіальній рідині, таких як, VEGF- васкулярний ендотеліальний фактор росту судин та цитокінів про- та протизапального профілю, що дозволить в майбутньому охарактеризувати особливості імунного статусу хворих на ПВНС КС з метою покращення доопераційного планування та післяопераційного лікування пацієнтів з можливістю прогнозування ймовірності виникнення/не виникнення рецидиву у віддаленому періоді.

Список літератури:

1. de saint Aubain Somerhausen N., van de Rijn M. Tenosynovial giant cell tumor, localized type/diffuse type / N. de saint Aubain Somerhausen // In: WHO classification of tumors of soft tissue and bone (Eds. C D Fletcher, J.A. Bridge, P.C. Hogendoorn, F. Mertens). Lyon: IARC Press 2013:100-3.

2. Jaffe H.L., Lichtenstein L., Sutro C.J. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis / H.L.Jaffe // Arch. Pathol. – 1941. Vol. 31. – P. 731-732.

3. Byers P.D., Cotton R.E., Deacon O.W., et al. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis / P.D. Byers // The Journal of bone and joint surgery. – 1968.; British volume. 50 (2). – P. 290-305.

4. Myers B.W., Masi A.T. Pigmented villonodular synovitis and tenosynovitis: A clinical epidemiologic study of 166 cases and literature review / B.W. Myers // Medicine. – 1980. 59 (3). – P. 223-38.

5. Rao A.S., Vigorita V.J. Pigmented villonodular synovitis (giant-cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases / A.S. Rao // Journal of Bone and Joint Surgery. – 1984. - Series A; 66 (1). – P. 76-94.

6. Burton T.M., Ye X., Parker E.D., Bancroft T., Healey J. Burden of Illness Associated with Tenosynovial Giant Cell Tumors / T.M. Burton // Clin. Ther. – 2018. Vol. 40. – P. 593-602.

7. Granowitz S.P., D'Antonio J., Mankin H.L. The pathogenesis and long term end result of pigmented villonodular synovitis / S.P.Granowitz // Clin. Orthop. – 1976. №114. – P. 335-351.

8. De Visser E., Veth R.P.H., Pruszczynski M., Wobbes T., Van De Putte L.B.A. Diffuse and localized pigmented villonodular synovitis: Evaluation of treatment of 38 patients / E. De Visser // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 1999.119 (7-8):401-4.

9. van der Heijden L., Mastboom M.J., Dijkstra P.D., van de Sande M.A. Functional outcome and quality of life after the surgical treatment for diffuse-type giant-cell tumour around the knee: a retrospective analysis of 30 patients / L. van der Heijden // Bone Joint J. – 2014;96-B:1111-8.

10. Mastboom M.J., Planje R., van de Sande M.A. The Patient Perspective on the Impact of Tenosynovial Giant Cell Tumors on Daily Living: Crowdsourcing Study on Physical Function and Quality of Life / M.J. Mastboom // Interact J Med Res. – 2018.7:e4.

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

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

13. Тотолян А.А. Патогенетический подход к лабораторной диагностики иммунопатологических состояний / А.А. Тотолян // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук/-СПб. – 1997. – с. 34.

14. Соловьев С.К., Иванова Е.Л., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний / С.К. Соловьев // М.: "МИК". – 2001. – с. 40.