

Л.Г. Воронков<sup>1</sup>  
Е.Б. Комарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

<sup>2</sup>ДЗ «Луганський державний медичний університет»

## ВПЛИВ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

### Ключові слова:

ревматоїдний артрит, судинний ендотеліальний фактор росту, ангіогенез, синовіальна оболонка, активність захворювання.

У всіх обстежених пацієнтів із ревматоїдним артритом концентрація судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у крові у 2 рази перевищувала показники контролю. Високий рівень VEGF у сироватці крові пов'язаний із погіршенням показників тривалості ранкової скрутості, кількості набряклих суглобів, ВАШ болю та ступенем функціональної недостатності суглобів. Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем VEGF у сироватці крові та рівнем ШОЕ, СРБ, аЦЦП, TNF- $\alpha$  і DAS28. Зростання рівня VEGF впливає на збільшення кількості випоту у суглобову щілину й інтенсивності васкуляризації синовіальної оболонки за даними ультразвукової діагностики суглобів.

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Важливими ланками багаторівневого патогенезу формування гіперплазії синовіальної оболонки (СО) при ревматоїдному артриті (РА) є новоутворення судин (ангіогенез). Гіпоксія тканин, порушення системи антиоксидантного захисту, прозапальні цитокіни та фактори росту стимулюють процеси ангіогенезу (Taylor P.C., 2005; Clavel G., Boissier M.C., 2008). Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) — найбільш специфічний маркер, який характеризує зазначений процес (Tsutsumi Y., Losordo D.W., 2005; Гавриленко Т.И. и соавт., 2011). Локальна гіпоксія та гіперперфузія СО є стимулом для додаткової васкуляризації, а за рахунок ангіогенезу в подальшому збільшуються синовіальна інфільтрація та гіперплазія, синтез цитокінів та факторів росту і виникає порочне замкнуте коло (Марченко Ж.С., Лукина Г.В., 2005).

За результатами кількох досліджень визначили, що концентрація VEGF у сироватці крові вища у хворих на РА порівняно зі здоровим контролем та пацієнтів із остеоартритом (Rueda B. et al., 2005; Malemud C.J., 2007). У дослідженні пацієнтів, які звертаються в ранній період запального артрити, при верифікації РА виявлено, що концентрація VEGF у сироватці крові вища у пацієнтів із раннім РА, ніж у осіб із тривалим періодом РА, які одержували лікування (Clavel G. et al., 2007).

Важливим методом візуалізації ангіогенезу при РА є ультразвукова діагностика (УЗД). УЗД з використанням доплера кодує амплітуду потужності спектральної щільності сигналу, це чутливий метод для демонстрації кровообігу в дрібних судинах СО (Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.), 2008; Terslev L. et al., 2012). Деякі дослідження підтвердили, що УЗД з доплером здатне виявляти гіпер-

васкуляризацію СО в запалених суглобах при РА, що взаємодіє з високим рівнем VEGF (Taylor P.C., 2005; Kawashiri S.Y. et al., 2011).

Враховуючи дані літератури про роль VEGF у розвитку ангіогенезу при РА та імунозапальних процесах, вивчення взаємозв'язків концентрації VEGF у крові з іншими показниками клінічного перебігу хворих на РА є актуальним питанням ревматології.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язки рівня VEGF у крові з клініко-лабораторно-інструментальними показниками у хворих на РА.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 194 хворих на РА (діагноз верифікований відповідно до критеріїв ACR/EULAR, 2010), які перебували під спостереженням в умовах ревматологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні. Серед обстежених хворих на РА переважали жінки 168 (86,6%), чоловіків було 26 (13,4%). Вік хворих становив від 22 до 65 років (у середньому —  $47,7 \pm 10,22$  року). Серопозитивний варіант РА (ревматоїдний фактор (РФ)  $>12$  МО/мл) встановлено у 55,7% випадках, серонегативний — 44,3%. Пацієнтів, позитивних за наявністю антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП  $>17$  МО/мл) було 76,8%, а негативних — 23,2%.

Контрольну групу (КГ) становили 34 практично здорові людини віком від 34 до 56 років ( $46,8 \pm 7,8$  року), без ознак захворювань внутрішніх органів.

Лабораторні засоби дослідження включали клінічні аналізи крові, біохімічний аналіз крові, визначення імуноферментним методом у сироватці крові концентрацій РФ, С-реактивного білка (СРБ) та фактора некрозу пухлини (TNF)- $\alpha$  («Вектор-Бест», Росія), аЦЦП («Euroimmun», Німеччина), VEGF

(«BCM Diagnostic», Канада). Методика УЗД суглобів, виконана згідно з рекомендаціями робочої групи Асоціації ревматологів України (Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.), 2008), включала оцінку випоту у суглобову щілину (СЩ), товщину СО, ступені васкуляризації СО, наявності пануса та кістково-хрящових ерозій у режимі сірої шкали та при використанні енергетичного доплерівського дослідження, за допомогою УЗ-апарата «ESAOTE MyLAB40» (Нідерланди, 2011) з лінійним датчиком 7,5 L 70 (частота 7,5 МГц).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів, кореляційного, регресійного аналізу на персональному комп'ютері з використанням пакетів (ліцензійні програми «Microsoft-Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали медіани (Me), нижні та верхні квартилі (LQ та UQ), коефіцієнти кореляції Спірмена (R), Манна — Уїтні (Z), Фішера (F), статистично значущі відмінності визначали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежених пацієнтів з РА концентрація VEGF у крові (539,8 (370,9; 869,3) пг/мл) перевищувала показник КГ (277,15 (221,7; 336,6) пг/мл) у 2 рази ( $Z=3,72$ ;  $p < 0,001$ ).

Кореляційні зв'язки та сила встановлених взаємодій рівня VEGF у крові з клінічними показниками РА у обстежених хворих на РА відображено у табл. 1.

Таблиця 1

Коефіцієнт кореляції Спірмена, критерій Фішера між рівнем VEGF та клінічними показниками перебігу РА

Показник	R	p	F	p
Тривалість захворювання	-0,18	0,136	2,25	0,14
Ранкова скутість	0,25	0,03	4,76	0,03
КБС*	0,13	0,096	2,79	0,1
КПС**	0,21	0,02	7,17	0,02
ВАШ <sup>†</sup> болю	0,199	0,03	4,75	0,04
ФНС**	0,199	0,035	4,8	0,04
HAQ <sup>‡</sup>	0,096	0,26	1,28	0,26

Тут і далі: \*КБС — кількість болісних суглобів; \*\*КПС — кількість припухлих суглобів; ВАШ<sup>†</sup> — візуально-аналогова шкала; ФНС\*\* — функціональна недостатність суглобів; HAQ<sup>‡</sup> — анкета оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire).

Між VEGF та клінічними показниками перебігу РА встановлено: прямі кореляційні зв'язки помірної сили з часом ранкової скутості та показником КПС, слабкої сили з показником ВАШ і ступенем ФНС, якість виявленої закономірності також підтверджена за допомогою критерію Фішера, який свідчить, що виявлена закономірність є реальним фактом, а не наслідком випадкових флуктуацій клінічних даних. З рештою показників — тривалість захворювання, КБС та HAQ — не встановлено достовірних взаємодій ні за критерієм Спірмена, ні за критерієм Фішера.

Результати аналізу взаємозв'язків між VEGF та маркерами імунзапального перебігу РА у обстежених хворих (табл. 2) свідчать, що VEGF прямо корелює практично з усіма дослідженими показниками, але сила цих взаємозв'язків різна.

Таблиця 2

Коефіцієнт кореляції Спірмена, критерій Фішера між рівнем VEGF та маркерами імунзапального перебігу РА

Показник	R	p	F	p
ШОЕ	0,28	<0,001	17,43	<0,001
СРБ	0,22	0,02	5,49	0,02
TNF-α	0,32	<0,001	15,09	<0,001
РФ	0,192	0,43	0,63	0,43
aЦЦП	0,26	0,01	7,35	0,01
DAS28*	0,31	<0,001	17,93	<0,001

Тут і далі: \*DAS28 — шкала активності захворювання (Disease Activity Score); ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Прямий зв'язок помірної сили виявлено з показниками СРБ та aЦЦП; з показниками ШОЕ, TNF-α та DAS28 встановлено сильні прямі взаємозв'язки. Якість виявленої закономірності також підтверджена за допомогою критерію Фішера. Лише з показником РФ не встановлено достовірних взаємозв'язків ні за коефіцієнтом Спірмена, ні за коефіцієнтом Фішера.

Регресійний аналіз залежності варіабельності рівня VEGF у крові від експресії TNF-α показав достатнє значення множинної кореляції  $R^2=0,45$ , причому середньоквадратична похибка прогнозування регресійного рівняння (0,87) свідчить про реальний зв'язок і співвідношення між досліджуваними ознаками.

Аналіз кореляційних зв'язків VEGF та показників УЗД суглобів у обстежених пацієнтів із РА свідчив (табл. 3), що сильні прямі зв'язки були з показниками випоту у СЩ та ступенем васкуляризації СО, якість цих закономірностей підтверджена і високим показником Фішера. З показником пануса встановлено прямий взаємозв'язок слабкої сили.

Таблиця 3

Коефіцієнт кореляції Спірмена, критерій Фішера між рівнем VEGF у крові та показниками УЗД суглобів

Показник	R	p	F	p
Випіт у СЩ	0,42	<0,001	23,34	<0,001
Потовщення СО	0,014	0,97	0,0001	0,9
Васкуляризація СО	0,61	<0,001	48,44	<0,001
Панус	0,199	0,04	4,44	0,04
Кістково-хрящові ерозії	0,11	0,09	2,87	0,09

Регресійний аналіз залежності варіабельності показника випоту у СЩ від експресії VEGF свідчив про достатнє значення множинної кореляції  $R^2=0,46$ , причому дані нормованого індексу Дарбіна — Уотсона = 1,84 достовірно вказують на відсутність автокореляції (0,08), а середньоквадратична похибка прогнозування регресійного рівняння (0,53) вказує на реальний зв'язок і співвідношення між досліджуваними ознаками.

Регресійний аналіз залежності варіабельності ступеня гіперваскуляризації СО від рівня VEGF виявив достатнє значення множинної кореляції  $R=0,57$ ,  $R^2=0,45$ , що свідчить про суттєве наближення лінії регресії до спостережуваних даних.

Таким чином, результати дослідження встановили вплив рівня VEGF на запально-ексудативні прояви та процеси ангіогенезу при РА, що підтверджує деякі дані про взаємозв'язки продукції VEGF із прозапальними цитокинами (TNF-α) та інтенсив-

ністю васкуляризації СО (Taylor P.C., 2005; Yoo S.A. et al., 2005; Strunk J. et al., 2013), які беруть участь у патогенезі РА та сприяють високій активності РА (DAS28). Тобто виявлення високого рівня VEGF та високої інтенсивності васкуляризації СО може бути маркером несприятливого перебігу РА з високим ступенем активності, що потребує призначення агресивної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. У всіх обстежених пацієнтів із РА концентрація VEGF у крові в 2 рази перевищує аналогічний показник у КГ.
2. Високий рівень VEGF у крові пов'язаний із погіршенням показників тривалості ранкової скутості, КПС, болю за ВАШ та ступенем ФНС.
3. Прямі кореляції встановлено між VEGF та рівнем ШОЕ, СРБ, аЦЦП, TNF- $\alpha$  та DAS28.
4. Зростання VEGF у крові пов'язане зі збільшенням кількості випоту у СЩ та інтенсивністю васкуляризації СО.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. (2011) Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Укр. кардиол. журн., 4: 87–95.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2008) Ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату: Метод. рекомендації. Київ, 40 с.
- Марченко Ж.С., Лукина Г.В. (2005) Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Науч.-практ. ревматол., 1: 57–60.
- Clavel G., Bessis N., Lemeiter D. et al. (2007) Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. Clin. Immunol., 124(2): 158–164.
- Clavel G., Boissier M.C. (2008) Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. Future Rheumatol., 3(2): 153–159.
- Kawashiri S.Y., Kawakami A., Iwamoto N. et al. (2011) The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 50(5): 962–5.
- Malemud C.J. (2007) Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. Clin. Chim. Acta., 375: 10–19.
- Rueda B., Gonzalez-Gay M.A., Lopez-Nevot M.A. et al. (2005) Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. Hum. Immunol., 66(8): 864–868.
- Strunk J., Rumbaur C., Albrecht K. et al. (2013) Linking systemic angiogenic factors (VEGF, angiogenin, TIMP-2) and Doppler ultrasound to anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 80(3): 270–273.
- Taylor P.C. (2005) Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. Rheumat., 44(6): 721–728.
- Terslev L., Ellegaard K., Christensen R. et al. (2012) Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. Rheumatology (Oxford), 51(11): 2034–2038.
- Tsutsumi Y., Losordo D.W. (2005) Double face of VEGF. Circulation, 112: 1248–1250.
- Yoo S.A., Bae D.G., Ryoo J.W. et al. (2005) Arginine-rich anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) hexapeptide inhibits collagen-induced arthritis and VEGF-stimulated productions of TNF- $\alpha$  and IL-6 by human monocytes. J. Immunol., 175(9): 5846–5855.

## ВЛИЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л.Г.Воронков, Е.Б. Комарова

**Резюме.** У обследованных пациентов с ревматоидным артритом концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в крови в 2 раза превышает показатели контроля. Высокий уровень VEGF в сыворотке крови связан с ухудшением показателей продолжительности утренней скованности, числом припухших суставов, ВАШ боли и степенью функциональной недостаточности суставов. Установлены прямые корреляционные связи между уровнем VEGF в сыворотке крови и показателями СОЭ, СРБ, аЦЦП, TNF- $\alpha$  и DAS28. Повышение уровня VEGF влияет на увеличение количества выпота в суставную щель и интенсивность васкуляризации синовиальной оболочки по данным ультразвукового исследования суставов.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиогенез, синовиальная оболочка, активность заболевания.

## INFLUENCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ON THE CLINICAL-LABORATORY-INSTRUMENTAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.G. Voronkov, E.B. Komarova

**Summary.** Patients with rheumatoid arthritis had VEGF concentration in the blood 2 times higher than the control. The high level of VEGF in the blood was associated with worsening the duration of morning stiffness, number of swollen joints, VAS and degree of functional failure of the joints. Correlation relations were detected between high levels of VEGF in blood and indicators ESR, CRP, anti-CCP, TNF- $\alpha$  and DAS28. The increase VEGF levels in patients with rheumatoid arthritis affects the amount of effusion in the joint cavity and the intensity of the vascularization of the synovium by ultrasound of the joints.

**Key words:** rheumatoid arthritis, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, synovium, disease activity.

### Адреса для листування:

Комарова Олена Борисівна  
91045, Луганськ, вул. 50 років Захисту Луганська, 1  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»,  
кафедра внутрішньої медицини ФПО  
E-mail: fpdo@ukr.net