

О.Б. Комарова
Б.О. Ребров

ДЗ «Луганський державний
медичний університет»

АНГІОГЕНЕЗ — ВАЖЛИВА ЛАНКА ПОЧАТКУ ТА ХРОНІЗАЦІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова:

ангіогенез, ревматоїдний артрит, судинний ендотеліальний фактор росту, гіперваскуляризація, деструкція, ендотеліальна дисфункція.

Відповідно до сучасних даних патофізіології ревматоїдного артрити ангіогенез є важливим фактором розвитку панусу, синовіту та хронізації процесу, а судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) — маркер ангіогенезу та прогнозу швидкого деструктивного перебігу ревматоїдного артрити. Дані літератури та власного дослідження свідчать про кореляційні зв'язки концентрації VEGF у сироватці крові з активністю захворювання, рентгенологічною прогресією та розвитком ендотеліальної дисфункції. Розвиток ультразвукових технологій дозволяє оцінити васкуляризацію синовіальної оболонки, м'яких тканин суглоба на ранніх стадіях ревматоїдного артрити, їх потенційне застосування важливе для діагностики, оцінки активності ревматоїдного артрити, прогресу захворювання та моніторингу відповіді на лікування.

Ангіогенез у синовіальній оболонці вважається одним із важливих перших етапів патогенезу ревматоїдного артрити (РА) та хронізації захворювання [6, 12, 43]. Ангіогенез починається, коли тканини в умовах гіпоксії чи ушкодження виділяють проангіогенні молекули, які регулюються комплексом індукторів та інгібіторів. Це відбувається як узгоджений процес, що включає проліферацію ендотеліальних клітин (ЕК) та подальшу міграцію до капілярної трубки, відкладення базальної мембрани, проліферацію та міграцію періцитів і гладком'язових клітин (ГМК) [3]. Потім створюються анастомози та відновлюється приплив крові. Судинна реорганізація — послідовний процес, що потребує регресії надлишкових судин шляхом апоптозу ЕК. Щоб відповідати функції мікросудинного русла і задовольняти місцевий метаболічний процес, судини, що розвиваються, починають продукувати вазоактивні пептиди та їх рецептори. На сьогодні виявлені активатори та інгібітори ангіогенезу, які прямо чи опосередковано активують і пригнічують проліферацію ЕК і ріст судин. Регуляція ангіогенезу — це динамічний процес взаємодії інгібіторів та активаторів [33].

Гістологічно синовіт при РА характеризується проникненням моноядерних клітин і збагаченням судинної мережі. Ангіогенез видно на мікроскопічній експертизі синовіальної біопсії на найбільш ранніх стадіях розвитку РА, при артроскопії суглобів при РА він спостерігається у вигляді тонкої мережі судин у синовіальній оболонці. Крім того, активність захворювання корелює із синовіальною васкуляризацією [24]. Ангіогенез — невід'ємна частина розвитку запального панусу, оскільки без нього неможлива інфільтрація лейкоцитів. Крім того, формування нових кровоносних судин дозволяє надходити поживним речовинам та кисню до збільшеної запальної клітинної маси, таким чином сприяє збереженню синовіту. Результати досліджень, проведених на експериментальній моделі артрити дозволяють припускати, що руйнування кісток та хря-

ща може бути більш тісно пов'язане з ангіогенезом, аніж зі збільшенням панусу [13].

Чимало ендотеліальних факторів зростання виявлено на синовіальній оболонці при РА і теносіновіті [26, 29, 31]. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) — найбільш специфічний фактор росту, який характеризує цей процес [34], викликає судинну проникність [48]. На сьогодні VEGF розглядають як мультифункціональний цитокін, який є гомодимерним глікопротеїном із молекулярною масою 45 кДа, що містить 26 амінокислот. Цей цитокін продукується різними типами клітин: макрофагами, фібробластами, лімфоцитами, поліморфноядерними клітинами, остеобластами, ЕК і ГМК, мезенгіальними клітинами клубочків нирок, тромбоцитами та кератиноцитами [1].

VEGF існує у вигляді кількох лізоформ, породжених альтернативним сплайсингом VEGF мРНК (матрична рибонуклеїнова кислота). Поліморфізм генів VEGF може бути пов'язаний зі схильністю до РА. У синовіальній оболонці при РА продукція VEGF фібробластами регулюється не лише інтерлейкіном (IL)-1 та фактором некрозу пухлини (TNF)- α , але і фізичною взаємодією активованих лейкоцитів та фібробластоподібних синовіоцитів за участю ліганда CD40a [11, 34].

Гіпоксія часто є особливістю запалення та потужним індуктором VEGF [45]. Раніше показана експресія VEGF перикардіальними мезотеліальними клітинами, отриманими під час хірургічних втручань на серці, яка посилюється під дією IL-1 та гіпоксії [22]. У лабораторних умовах, в умовах гіпоксії, в культурі синовіальних фібробластів значно підвищується секреція VEGF після стимуляції IL-1 і трансформуючим фактором росту (TGF) [10]. Прямі вимірювання підтверджують, що внутрішньосуглобове середовище є гіпоксичне при запальному артриті. Чинники, які сприяють гіпоксії, включають вимоги високого метаболізму в запальній синовіальній тканині та швидкі темпи проліферації синовіальної оболонки так, що клітини стають більш віддалені

від найближчих кровоносних судин, провокуючи гіпоксичний стан [32]. У свою чергу нестача кисню є основним стимулом активації ангіогенезу при фізіологічних та патологічних станах [2]. Відомо, що гіпоксія сприяє накопиченню індукованих гіпоксією факторів — HIF (HIF-1 α та HIF-1 β). Ці фактори проникають в ядро клітини, зв'язуються з відповідною HIF-відповідальною ділянкою та змінюють транскрипцію багатьох генів, у тому числі генів VEGF [8]. У результаті виникає підвищення експресії проангіогенних факторів, включаючи VEGF та FGF [21]. Існує ряд клітин, здатних підвищувати рівень VEGF *in vitro* під час гіпоксії. До них належать фібробласти, міозити, пігментний епітелій сітківки, астроцити та ЕК, а також деякі пухлинні клітини. В той час, коли дія проангіогенних факторів перевищує дію антиангіогенних, ЕК переходять зі звичайного дремаючого стану в активне і відбувається «включення ангіогенезу» [2].

Тканинна гіпоксія при РА призводить до підвищення стабільності мРНК VEGF, розширення транскрипції гена VEGF відбувається через зв'язування гіпоксія-індукованих транскрипційних факторів, таких як HIF-1 та HIF-2, які більш виражені в синовіальній оболонці та стромальних клітинах у хворих на РА, ніж у синовіальній тканині людей без артриту [17]. HIF-1 та HIF-2 розкладаються протягом кількох хвилин впливу напруги кисню >3–5%, але стабілізуються за умов гіпоксії (<3% кисню), а потім переміщуються до ядра, де їх пов'язують з активацією гіпоксія-індукованих генів [19]. Таким чином, гіпоксичне середовище в ревматоїдних суглобах сприяє транскрипційним змінам для збереження синовіту.

Концентрація VEGF значно вища у сироватці крові та синовіальній рідині у пацієнтів із РА. При РА має місце ендотеліальна проліферація синовія, при цьому нові судини складаються практично з ендотеліальної інтими. Локальна гіпоксія та гіпоперфузія синовіальної оболонки є стимулом для додаткової васкуляризації. За рахунок ангіогенезу в подальшому збільшуються синовіальна інфільтрація та гіперплазія, синтез цитокінів та факторів зростання, зокрема VEGF. Таким чином, виникає порочне замкнуте коло [12, 43].

VEGF може бути виявлений у сироватці крові, синовіальній тканині та синовіальній рідині пацієнтів із РА [9, 30, 39]. Нейтрофіли людини продукують VEGF, рівень нейтрофілзв'язаного VEGF при РА у синовіальній рідині добре корелює з вільним VEGF у суглобовій рідині та з активністю хвороби. Однак не виявлено кореляції між концентрацією VEGF у сироватці крові та синовіальній рідині хворих на РА. У дебюті запального артриту рівні VEGF у синовіальній рідині корелюють із концентрацією матричної металопротеїнази (ММП)-9 у синовіальній рідині [16]. У кількох дослідженнях визначено, що концентрація VEGF у сироватці крові вища у крові хворих на РА порівняно зі здоровим контролем та пацієнтами з остеоартритом [9, 11, 28, 36]. У лабораторних умовах мононуклеарні клітини людини в периферичній крові продукували VEGF у від-

повідь на цитокіни, наявні в суглобах при РА, у тому числі TNF- α . Продукція VEGF тромбоцитами також має місце [12]. Тому сироватковий VEGF може бути отриманий з ряду джерел, включаючи тромбоцити, нейтрофіли синовіальної рідини, запальної синовіальної тканини чи інших джерел.

У дослідженні Р.А. Klimiuk та співавторів (2002) показано, що рівень VEGF у сироватці крові був значно вищим у пацієнтів із РА, ніж у хворих з остеоартрозом. Також встановлено кореляцію між концентрацією VEGF у крові та рівнями ICAM-1, VCAM-1, С-реактивного протеїну (СРП), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та кількістю припухлих суглобів [25]. Це встановлено і в інших дослідженнях, де концентрація VEGF у сироватці крові корелює з показниками активності захворювання РА, включаючи гострофазові маркери, кількість припухлих та болючих суглобів [11, 31, 36].

У проведеному нами дослідженні [5] рівень VEGF у сироватці крові хворих на РА не залежав від статі та віку, найвищий рівень VEGF відзначався у осіб із незначною тривалістю захворювання (0–2 роки) порівняно із групою з тривалістю захворювання 2–10 років ($S=2,28$; $p=0,02$) та у осіб із високою активністю захворювання порівняно з низьким ступенем активності ($S=2,35$; $p=0,01$). Високий вміст VEGF у пацієнтів із РА на початку захворювання свідчить про активний ангіогенез та гіперплазію синовії на перших етапах патогенезу РА [13, 48]. Нами [4] встановлено кореляційний зв'язок рівня VEGF з індексом DAS28 ($R=0,34$; $p=0,03$), що може бути маркером тяжкого клінічного перебігу РА, високого темпу прогресування артриту (розростання панусу, ерозії хряща) та розвитком ранньої деструкції суглобів [11, 39]. Також у пацієнтів із РА та позитивним тестом на антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду рівень VEGF в 1,7 раза був вищим, ніж у негативних за цим маркером осіб, що підтверджує дані про швидке прогресування захворювання, розвиток ранніх деструктивних процесів у суглобах у цих пацієнтів.

У дослідженні пацієнтів, які зверталися в ранній період запального артриту при верифікації РА, виявлено, що концентрація VEGF у сироватці крові була вищою у пацієнтів із раннім РА, ніж у осіб із тривалим періодом РА, які одержували лікування [44]. Це може бути відповіддю на терапію, що підтверджує ряд інших досліджень, які демонструють зниження у сироватці крові концентрації VEGF після лікування [41, 44, 49]. Терапія інфліксимабом у пацієнтів із РА призводить до помітного зниження, але не нормалізації концентрації VEGF у сироватці крові. Зниження корелює зі змінами у клінічній картині та лабораторних маркерах активності захворювання [12, 44].

Значне зниження рівня VEGF у сироватці крові після лікування доводить патогенетичне значення ангіогенезу в розвитку РА. Це підвищує імовірність того, що дисбаланс між індукторами та інгібіторами ангіогенезу сприяє збереженню суглобового запалення. На підтримку цієї гіпотези концентрація ендостатину, інгібітора ангіогенезу, не підвищуєть-

ся у сироватці крові та синовіальній рідині пацієнтів, у яких VEGF у сироватці крові підвищується [7]. Зазначимо, що попередні дослідження вказують на те, що при РА рівень ендостатину в сироватці крові починає зростати після однієї інфузії інфліксимабу [27].

Важливу роль у фізіологічній відповіді на підвищення концентрації VEGF відіграють рецептори до нього на поверхні різних клітин. Існує два різних, але структурно близьких рецептори VEGF, розташованих на поверхні ЕК судин та макрофагах. Ці рецептори відомі як рецептор VEGF 1-го типу (фермент, подібний до тирозинкінази — Flt-1) і рецептор VEGF 2-го типу (кіназа-1 фетальної печінки — KDR/Flk-1) [23]. На нормальних клітинах ендотелію в здоровому організмі таких рецепторів немає. Активація рецепторів на клітинах веде до включення численних внутрішньоклітинних пострецепторних сигнальних каскадів, що запускають ангиогенез та індукують прозапальні реакції [18, 22, 38].

S. Ballara та співавтори встановили, що рівень VEGF у сироватці крові при ранньому РА високо корелює із прогресуючою рентгенологічною деструкцією протягом наступного року [9]. Також вони зауважили, що у осіб із РА з високим ступенем активності захворювання, незважаючи на базисну терапію, відносно висока концентрація VEGF у сироватці крові. У разі підтвердження цих спостережень у великих серіях інших досліджень буде рекомендована рання більш агресивна терапія у пацієнтів із високим рівнем VEGF на початку захворювання.

У дослідженні P.C. Taylor та співавторів (2004) при використанні ультразвукового дослідження (УЗД) у режимі доплера для оцінки відповіді на лікування в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні в дебюті РА, яке включало додавання до метотрексату або інфліксимабу, або плацебо, встановлено: кількісна оцінка синовіальної васкуляризації в дебюті потужно корелює з величиною радіологічної деструкції суглобів протягом наступного року; лікування інфліксимабом з метотрексатом не лише знижує позитивні залежності між вихідним судинним сигналом та прогресуючою рентгенологічною деструкцією суглобів, кореляція була слабко негативною та незначущою [46].

Зниження судинної проникності, що супроводжує швидке зниження рівня VEGF, може бути чинником, що сприяє швидкому зменшенню кількості припухлих суглобів, яке спостерігається у хворих на РА після анти-TNF-терапії [41]. Блокада TNF супроводжується зниженням синовіального ангиогенезу за імуногістологічною ультраструктурною оцінкою — аналіз мікросудинної щільності та кількості молекул інтегринів у синовіальній тканині при біопсії, зробленій до і після 4 тиж одноразової інфузії інфліксимабу 10 мг/кг маси тіла. Значне зменшення в синовіальній тканині CD31 β , інтегринів та VEGF, але підвищення експресії ангиопоетину-2 означає, що судинна регресія є механізмом, що лежить у основі антиангиогенного ефекту блокади TNF [47].

Оцінка ангиогенезу при РА може бути здійснена за допомогою не лише імунологічних маркерів,

а й УЗ-методів візуалізації. УЗД судин синовіальної оболонки з використанням доплера для покращання зображення активного синовіту дозволяє отримати інформацію неінвазивно [14, 35, 40]. Великий приплив крові в судинах на високій швидкості легко виявити звичайними кольоровим доплером, який кодує зміни середньої частоти. Однак потік крові на капілярному рівні, який має безпосереднє відношення до ревматоїдного синовіту, знаходиться на більш низькій швидкості та менш легко виявляється за допомогою цього методу. УЗД у режимі доплера кодує амплітуду потужності спектральної щільності сигналу, це чутливий метод для демонстрації кровообігу в дрібних судинах [43]. Результати деяких досліджень підтвердили, що УЗД у режимі доплера здатне виявляти синовіальну гіперваскуляризацію в запалених суглобах при РА [20, 42].

Кількісні оцінки васкуляризації синовіальної оболонки за допомогою PD (Power Doppler — енергетичний доплерівський режим) у п'ястно-фалангових суглобах у пацієнтів із РА корелюють із ШОЕ [42]. Відзначимо, що немає чітких співвідношень між концентрацією VEGF у сироватці крові та напівкількісною оцінкою внутрішньосуглобового кровопостачання синовія, як це визначено доплером при дослідженні зап'ястка [15]. Втім, це не дивно, враховуючи невизначеність щодо джерела VEGF у сироватці крові та неоднорідності судинного сигналу, що спостерігається у хворих на РА в різних периферичних суглобах.

У разі РА зміни синовіальної тканини колінного суглоба значимо співвідносилися з площею васкуляризації та DAS, а також СРП [20, 37, 50]. У пацієнтів із РА інтенсивність сигналу PD добре корелює з гістологічною оцінкою щільності васкуляризації синовіальної оболонки [46, 47, 50].

Таким чином, не викликає сумнівів, що ангиогенез — важливий фактор у патофізіології РА (синовіт, розвиток панусу та хронізація процесу), а VEGF — маркер ангиогенезу та прогнозу швидкого деструктивного перебігу РА. Концентрація VEGF у сироватці крові корелює з активністю захворювання, рентгенологічною прогресією та розвитком ендотеліальної дисфункції. Завдяки розвитку УЗ-технологій, які дозволяють оцінити васкуляризацію синовіальної оболонки, їх потенційне застосування важливе для оцінки активності захворювання РА, прогресу захворювання та моніторингу реакції на лікування.

У сукупності ці спостереження потребують перевірки гіпотези, що вимірювання ангиогенних маркерів та УЗД суглобів у режимі доплера може бути використане для виявлення ранніх стадій РА з високим ризиком швидкої деструкції суглобів, що вимагає агресивного початку терапії біологічними агентами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.

- 2. Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю. и др.** (2011) Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. *Фундамент. исследования*, 11: 215–220.
- 3. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А.** (2005) Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. *Рос. онкол. журн.*, 4: 53–57.
- 4. Князева А.К., Комарова О.Б.** (2012) Особливості імуноферментних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на субклінічний гіпотиреоз з ревматоїдним артритом. *Укр. журн. клініч. та лабор. медич.*, 7 (2): 125–128.
- 5. Комарова О.Б.** (2012) Судинний ендотеліальний фактор росту у хворих на ревматоїдний артрит. *Зб. наук. праць: «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики»*, 24: 559–565.
- 6. Марченко Ж.С., Лукина Г.В.** (2005) Роль сосудистого ендотеліального фактора росту в патогенезі ревматоїдного артрита. *Науч.-практ. ревмат.*, 1: 57–60.
- 7. Aggarwal A., Panda S., Misra R.** (2004) Effect of etanercept on matrix metalloproteinases and angiogenic vascular endothelial growth factor: a time kinetic study. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(7): 891–892.
- 8. Auguste P., Lemire S., Larrieu F. et al.** (2005) Molecular mechanism of tumor vascularization. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 54(1): 53–61.
- 9. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P. et al.** (2001) Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44: 2055–2064.
- 10. Berse B., Hunt J.A., Diegel R.J. et al.** (1999) Hypoxia augments cytokine (transforming growth factor- β (TGF- β) and IL-1)-induced vascular endothelial growth factor secretion by human synovial fibroblasts. *Clin. Exp. Immunol.*, 115(1): 176–182.
- 11. 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.
- 12. Clavel G., Boissier M.C.** (2008) Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. *Future Rheumatol.*, 3(2): 153–159.
- 13. Clavel G., Valvason C., Yamaoka K. et al.** (2006) Relationship between angiogenesis and inflammation in experimental arthritis. *Eur. Cytokine Netw*, 17(3): 202–210.
- 14. Ferrel W.R., Balint P.V., Egan C.G. et al.** (2001) Metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis: laser Doppler imaging – initial experience. *Radiology*, 220: 257–262.
- 15. Filippucci E., Iagnocco A., Salaffi F. et al.** (2006) Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(11): 1433–1437.
- 16. Fraser A., Fearon U., Reece R. et al.** (2001) Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44: 2024–2028.
- 17. Gaber T., Dziurla R., Tripmacher R. et al.** (2005) Hypoxia inducible factor (HIF) in rheumatology: low O₂! See what HIF can do! *Ann. Rheum. Dis.*, 64(7): 971–980.
- 18. Giatromanolaki A., Sivridis E., Athanassou N. et al.** (2001) The angiogenic pathway «vascular endothelial growth factor/flk-1(KDR)-receptor» in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J. Pathol.*, 194: 101–108.
- 19. Giatromanolaki A., Sivridis E., Maltezos E. et al.** (2003) Upregulated hypoxia inducible factor-1 α and -2 α pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 5(4): 193–201.
- 20. Giovagnorio F., Martinoli C., Coari G.** (2001) Power Doppler sonography in knee arthritis – a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 20(3): 101–104.
- 21. Harper J., Moses M.A.** (2006) Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication. *EXS.*, 96: 223–268.
- 22. Hatakeyama M., Imaizumi T., Sakaki H. et al.** (2007) Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart vessels*, 22: 123–127.
- 23. Ikeda M., Hosoda Y., Hirose S. et al.** (2000) Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *J. Pathol.*, 191: 426–433.
- 24. Jain A., Nanchahal J., Troeberg L. et al.** (2001) Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44: 1754–1760.
- 25. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al.** (2002) Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(9): 804–809.
- 26. Koch A.E., Distler O.** (2007) Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther.*, 9(Suppl. 2): 3.
- 27. Kucharz E.J., Gozdzik J., Kopec M. et al.** (2003) A single infusion of infliximab increases the serum endostatin level in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21(2): 273–274.
- 28. Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A., Sierakowski S. et al.** (2006) A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin. Rheum.*, 25(3): 314–319.
- 29. Lainer-Carr D., Brahn E.** (2007) Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat. Clin. Pract. Rheum.*, 3: 434–442.
- 30. Lee S.S., Joo Y.S., Kim W.U. et al.** (2001) Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 19: 321–324.
- 31. Malemud C.J.** (2007) Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin. Chim. Acta*, 375(1–2): 10–19.
- 32. Paleolog E.** (2004) Hypoxia: not merely a regulator of angiogenesis. *Arthritis Res. Ther.*, 6(2): 75–77.
- 33. Papetti M., Herman I.M.** (2002) Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 282(5): 947–970.
- 34. Pufe T., Petersen W., Tillmann B. et al.** (2001) Splice variants VEGF121 and VEGF165 of the angiogenic peptide vascular endothelial cell growth factor are expressed in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 28: 1482–1485.
- 35. Qvistgaard E., Rogind H., Torp-Pedersen S. et al.** (2001) Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 690–693.
- 36. 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.
- 37. Schmidt W.A., Volker L., Zacher J. et al.** (2000) Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. *Clin. Exp. Rheum.*, 18: 439–444.
- 38. Shibuya M.** (2006) Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis*, 9: 225–230.
- 39. Sone H., Sakauchi M., Takahashi A. et al.** (2001) Elevated levels of vascular endothelial growth factor in the sera of patients with rheumatoid arthritis correlation with disease activity. *Life Sci.*, 69: 1861–1869.
- 40. Steuer A., Blomley M., Cosgrove D. et al.** (2000) Combined power colour doppler and greyscale ultrasound demonstrate an association between vascularity and erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 292.
- 41. Strunk J., Bundke E., Lange U.** (2006) Anti-TNF- antibody infliximab and glucocorticoids reduce serum VEGF levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 26(3): 252–256.
- 42. Szkudlarek M., Narvestad E., Klarlund M. et al.** (2004) Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthr. Rheum.*, 50(7): 2103–2112.
- 43. Taylor P.C.** (2002) VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, 4(Suppl 3): 99–107.

44. Taylor P.C. (2005) Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumat. (Oxford)*, 44(6): 721–728.

45. Taylor P.C., Miotla J.M., Etherington P. et al. (2000) VEGF release is associated with hypoxia in inflammatory arthritis. *Rheumat. (Oxford)*, 40: 7.

46. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. (2004) Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50(4): 1107–1116.

47. Taylor P.C., Steuer A., Gruber J. et al. (2006) Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54(1): 47–53.

48. Tsutsumi Y., Losordo D.W. (2005) Double face of VEGF. *Circulation*, 112: 1248–1250.

49. Veale D.J., Fearon U. (2006) Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 20(5): 941–947.

50. Walther M., Harms H., Krenn V. et al. (2001) Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 44: 331–338.

АНГИОГЕНЕЗ — ВАЖНОЕ ЗВЕНО НАЧАЛА И ХРОНИЗАЦИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Е.Б. Комарова, Б.А. Ребров

Резюме. Согласно современным данным патофизиологии ревматоидного артрита ангиогенез является важным фактором в развитии паннуса, синовита и хронизации процесса, а сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) — маркер ангиогенеза и прогноза быстрого деструктивного течения ревматоидного артрита. Данные литературы и собственного исследования свидетельствуют о коррелятивных связях концентрации VEGF в сыворотке крови с активностью заболевания, рентгенологической прогрессией и развитием эндотелиальной дисфункции. Развитие ультразвуковых технологий позволяет оценить васкуляризацию синовиальной оболочки, мягких тканей сустава на ранних стадиях ревматоидного артрита, их потенциальное применение важно для диагностики, оценки актив-

ности заболевания, прогрессирования заболевания и мониторинга реакции на лечение.

Ключевые слова: ангиогенез, ревматоидный артрит, сосудистый эндотелиальный фактор роста, гиперваскуляризация, деструкция, эндотелиальная дисфункция.

ANGIOGENESIS AS AN ESSENTIAL COMPONENT OF BEGINNING AND CHRONICITY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O.B. Komarova, B.O. Rebrov

Summary. According to the recent data of rheumatoid arthritis pathophysiology, angiogenesis is an important factor in the of pannus formation, synovitis and process chronicity, and vascular endothelial growth factor (VEGF) is a marker of angiogenesis and rapidly destructive course of rheumatoid arthritis. Data, given in medical literature and received in our own studies, show the correlative association of VEGF serum concentration with disease activity, radiographic progression and endothelial dysfunction development. The development of ultrasound technology allows to determine synovial vascularization and soft tissue involvement at the early stages of rheumatoid arthritis. Application of this technology is important for diagnosis, assessment of rheumatoid arthritis disease activity and progression as well as monitoring response to treatment.

Key words: angiogenesis, rheumatoid arthritis, vascular endothelial growth factor, hypervascularization, destruction, endothelial dysfunction.

Адреса для листування:

Комарова Олена Борисівна
91045, Луганськ,
квартал 50-річчя Оборони Луганська, 1
ДЗ «Луганський державний медичний
університет», кафедра внутрішньої медицини
факультету післядипломної освіти
E-mail: fpdo@ukr.net