

# Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии

Алекперов Р.Т.<sup>1,2</sup>, Ананьева Л.П.<sup>2</sup>, Черкасова М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
<sup>1</sup>129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2;  
<sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

<sup>1</sup>M.F. Vladimirovsky  
Moscow Regional  
Research Clinical  
Institute, Moscow,  
Russia; <sup>2</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of  
Rheumatology, Moscow,  
Russia  
<sup>1</sup>61/2, Shchepkin St.,  
Moscow 129110; <sup>2</sup>34A,  
Kashirskoe Shosse,  
Moscow; 115522

**Контакты:** Алекперов  
Ризван Таир оглы;  
ralkperov@list.ru

**Contact:** Rizvan  
Aleperov;  
ralkperov@list.ru

Поступила 06.02.2018

**Цель** — исследовать содержание и клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора 2-го типа (СЭФРР2) у больных системной склеродермией (ССД).

**Материал и методы.** В исследование включены 46 больных ССД в возрасте 19–77 лет с длительностью болезни 0,5–24 года. В этой группе было по 23 больных с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания. Всем пациентам проводилось исследование форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДЛСО) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Содержание СЭФР и СЭФРР2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом у больных и у 20 здоровых лиц, которые составили контрольную группу.

**Результаты и обсуждение.** Содержание СЭФР у здоровых людей и у больных ССД варьировало в пределах 0,20–264,00 и 0,02–1034,20 пг/мл соответственно. Среднее содержание СЭФР в основной группе более чем в два раза превосходило его значение в контрольной группе:  $212,35 \pm 253,93$  и  $97,74 \pm 71,46$  пг/мл соответственно ( $p=0,032$ ). При дССД уровень СЭФР находился в пределах 0,02–599,80 пг/мл, а при лССД — 0,02–1034,20 пг/мл. Содержание СЭФР при лССД было достоверно больше, чем при дССД, и составляло в среднем  $267,11 \pm 268,74$  и  $120,40 \pm 141,09$  пг/мл соответственно ( $p=0,012$ ). У 19 (41%) больных при обследовании или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Содержание СЭФР при их наличии было выше, чем при отсутствии, но это различие статистически незначимо. СДЛА было больше верхней границы нормы (30 мм рт. ст.) у 19 (43%) больных. Уровень СЭФР при СДЛА  $<30$  мм рт. ст. и  $\geq 31$  мм рт. ст. находился в пределах 0,02–363,60 и 0,20–1034,20 пг/мл соответственно. Содержание СЭФР при повышенном СДЛА было значительно больше, чем при нормальном ( $p=0,0042$ ). Среднее содержание СЭФР у больных с уровнем ДЛСО  $<50\%$  было существенно больше, чем при ДЛСО  $\geq 50\%$  ( $364,20 \pm 381,95$  и  $128,55 \pm 142,70$  пг/мл соответственно;  $p=0,034$ ). ФЖЕЛ  $<80\%$  от должной величины отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание СЭФР у этих пациентов было больше, чем при нормальной ФЖЕЛ, но это различие статистически не значимо.

У больных ССД содержание СЭФРР2 варьировало в пределах 915,7–23 290,0 пг/мл (в среднем  $5784,6 \pm 4773,8$  пг/мл) и значительно превышало его значение в контрольной группе —  $1552,6 \pm 272,8$  пг/мл ( $p<0,0001$ ). Не наблюдалось различий содержания СЭФРР2 при наличии и отсутствии дигитальных язв, при нормальном и повышенном СДЛА, при ДЛСО  $<50\%$  или  $\geq 50\%$ , а также при нормальной и сниженной ФЖЕЛ.

Корреляционный анализ выявил тесную прямую ассоциацию между содержанием СЭФР и уровнем СДЛА ( $r=0,40$ ;  $p=0,007$ ). Также наблюдалась тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием СЭФР, которая, однако, не была статистически значимой ( $r=-0,28$ ;  $p=0,070$ ).

**Заключение.** У больных ССД отмечается повышенное содержание СЭФР и СЭФРР2. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при ССД.

**Ключевые слова:** системная склеродермия; сосудистый эндотелиальный фактор роста; легочная гипертензия; дигитальные язвы.

**Для ссылки:** Алекперов РТ, Ананьева ЛП, Черкасова МВ. Клинические ассоциации сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецептора 2-го типа при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):569–573.

## CLINICAL ASSOCIATIONS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS TYPE 2 RECEPTOR IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Alekperov R.T.<sup>1,2</sup>, Ananyeva L.P.<sup>2</sup>, Cherkasova M.V.<sup>2</sup>

**Objective:** to investigate the levels and clinical associations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its type 2 receptor (VEGFR-2) in patients with systemic sclerosis (SSc).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 46 patients aged 19–77 years with SSc lasting 0.5–24 years. This group included 23 patients with limited cutaneous SSc (lSSc) and 23 with diffuse cutaneous SSc (dSSc). Forced vital capacity (FVC), lung diffusing capacity (LDC), and pulmonary arterial systolic pressure (PASP) were investigated in all the patients. An enzyme immunoassay was used to estimate serum VEGF and VEGFR-2 levels in the patients and 20 healthy individuals who constituted a control group.

**Results and discussion.** The levels of VEGF in the healthy individuals and SSc patients ranged from 0.20 to 264.00 and from 0.02 to 1034.20 pg/ml, respectively. The mean VEGF level in the study group was more than twice that in the control group:  $212.35 \pm 253.93$  and  $97.74 \pm 71.46$  pg/ml, respectively ( $p=0.032$ ). In dSSc and lSSc, the levels of VEGF were in the range of 0.02–599.80 and 0.02–1034.20 pg/ml, respectively. The VEGF level in lSSc was significantly higher than that in dSSc and averaged  $267.11 \pm 268.74$  and  $120.40 \pm 141.09$  pg/ml, respectively ( $p=0.012$ ). Nineteen (41%) patients were found to have digital ulcers during examination or in the medical history. The VEGF level in the presence of the ulcers was higher than that in their absence, but this difference was statistically insignificant. PASP was greater than the upper normal limit (30 mm Hg) in 19 (43%)

patients. The level of VEGF in PASP <30 and  $\geq 31$  mm Hg was in the range of 0.02–363.60 and 0.20–1034.20 pg/ml, respectively. That in elevated PASP was significantly higher than that in normal PASP ( $p=0.0042$ ). The mean VEGF level in patients with LDC <50% was substantially higher than in those with LDC  $\geq 50\%$  ( $364.20 \pm 381.95$  and  $128.55 \pm 142.70$  pg/ml, respectively;  $p=0.034$ ). FVC <80% of the due value was observed in 11 (26%) of 43 patients. The level of VEGF in these patients was higher than in those with normal FVC, but this difference is statistically insignificant.

In SSc patients, the level VEGFR-2 was in the range of 915.7–23 290.0 pg/ml (mean value,  $5784.6 \pm 4773.8$  pg/ml) and much higher than that in the control group ( $1552.6 \pm 272.8$  pg/ml) ( $p<0.0001$ ). There were no differences in the level of VEGFR-2 in the presence and absence of digital ulcers, with normal and elevated PASP, with LDC <50 or  $\geq 50\%$ , and with normal and reduced FVC.

Correlation analysis revealed a close direct association between the level of VEGF and PASP ( $r=0.40$ ;  $p=0.007$ ). There was also a tendency towards an inverse correlation of LDC with VEGF levels, which was not, however, statistically significant ( $r=-0.28$ ;  $p=0.070$ ).

**Conclusion.** The patients with SSc have been found to have higher VEGF and VEGFR-2 levels. Their close association with the clinical manifestations of SSc indicates that the VEGF/VEGFR-2 axis plays a role in the pathogenesis of the disease.

**Keywords:** systemic sclerosis; vascular endothelial growth factor; pulmonary arterial hypertension; digital ulcers.

**For reference:** Alekperov RT, Ananyeva LP, Cherkasova MV. Clinical associations of vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in systemic sclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):569–573 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-569-573

Системная склеродермия (ССД) — хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани, основными патогенетическими механизмами которого являются распространенное поражение микроциркуляторных сосудов, фиброз кожи и внутренних органов, а также аутоиммунные нарушения. В большинстве случаев самым ранним клиническим проявлением ССД служит феномен Рейно. Другим следствием поражения системы микроциркуляции являются такие осложнения заболевания, как рецидивирующие дигитальные язвы (ДЯ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и склеродермический почечный криз. Поражение микроциркуляции при ССД характеризуется редукцией сосудов (капилляров) и интенсивным новообразованием сосудов — неоангиогенезом. Причины и механизмы деструкции и последующей репарации сосудистых повреждений остаются малоизученными и во многом неясными [1]. Редукция сосудов микроциркуляции вследствие деструкции капилляров, как и новообразование капилляров при ССД, отчетливо выявляются при широкополной капилляроскопии ногтевого ложа [2]. При гистологическом исследовании микроциркуляторные изменения выявляются практически во всех висцеральных системах, что указывает на распространенный характер этих процессов при ССД [3].

Неоангиогенез является многоступенчатым процессом, который регулируется большим числом факторов, оказывающих как про-, так и антиангиогенное действие. В норме их действие сбалансировано, но этот баланс нарушается при определенных патологических состояниях, таких как воспаление и гипоксия, которые сопровождаются активацией факторов, индуцирующих неоангиогенез. Среди них основным считается семей-

во сосудистых эндотелиальных факторов роста (СЭФР), которое включает 6 представителей: СЭФР-А, -В, -С, -D, -Е и плацентарный фактор роста. Ключевую роль в ангиогенезе играет СЭФР-А [4]. В свою очередь, имеется несколько изоформ СЭФР-А, различающихся ангиогенной активностью и другими функциями. Среди этих известных изоформ наибольшей ангиогенной активностью обладает СЭФР-А, содержащий 165 аминокислотных остатков.

Морфологические изменения, наблюдаемые в капиллярах ногтевого ложа при капилляроскопии, весьма схожи с изменениями, которые отмечаются при чрезмерной локальной экспрессии СЭФР-А (далее — СЭФР) [5]. Считается, что новообразование капилляров ногтевого ложа и дермы в целом обусловлено значительно повышенным уровнем циркулирующего СЭФР [6]. Биологические эффекты СЭФР опосредованы его взаимодействием с рецепторами СЭФР 1-го и 2-го типа, при этом значительно преобладает аффинность СЭФР к рецепторам 2-го типа (СЭФРР2) [7].

**Целью** нашего исследования было изучить содержание в крови и клинические ассоциации СЭФР и СЭФРР2 у больных ССД.

#### Материал и методы

В исследование были включены 46 больных ССД в возрасте 19–77 лет (медиана — 50 лет) с длительностью болезни 0,5–24 года (медиана — 7 лет). Все больные соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги [8].

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. У 44 из них были исследованы форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких (ДЛСО), а также проведена эхокардиография (ЭхоКГ) с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). У всех больных исследовали содержание СЭФР и СЭФРР2 в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (Bender MedSystems GmbH, Австрия) согласно инструкции производителя. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Содержание СЭФР и СЭФРР2 было также исследовано у 20 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту с группой больных.

Таблица 1 Характеристика больных ССД

Параметр	Значения
Доля женщин, n (%)	42 (91)
Возраст, годы, M $\pm$ SD	50,0 $\pm$ 11,5
Длительность болезни, годы, M $\pm$ SD	8,75 $\pm$ 6,97
Лимитированная форма ССД, n (%)	23 (50)
Число больных с ДЯ, n (%)	14 (30)
ФЖЕЛ <80%, n (%)	12 (27)
ДЛСО <80%, n (%)	41 (93)
СДЛА >30 мм рт. ст., n (%)	19 (43)

Статистический анализ проводился с применением непараметрических методов. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Взаимосвязи переменных изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных параметров применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

### Результаты

Содержание СЭФР в контрольной группе колебалось от 0,20 до 264,00 пг/мл и в среднем составило  $97,74 \pm 71,46$  пг/мл (табл. 2). У больных ССД оно варьировало в более широком диапазоне: 0,02–1034,20 пг/мл (в среднем  $212,35 \pm 253,93$  пг/мл) – и было значительно выше, чем в контроле ( $p = 0,032$ ). У больных с диффузной формой ССД (дССД) уровень СЭФР варьировал в пределах 0,02–599,80 пг/мл, а при лимитированной форме (лССД) – от 0,02 до 1034,20 пг/мл (в среднем он составлял  $267,11 \pm 268,74$  и  $120,40 \pm 141,09$  пг/мл соответственно;  $p = 0,012$ ).

Уровень СЭФРР2 в группе контроля находился в пределах 1118,2–2038,3 пг/мл и в среднем составил  $1552,6 \pm 272,8$  пг/мл (см. табл. 2). У больных ССД он варьировал от 915,7 до 23 290,0 пг/мл (в среднем  $5784,6 \pm 4773,8$  пг/мл) и был значительно выше, чем в контроле ( $p < 0,0001$ ). Содержание СЭФРР2 у больных лССД было несколько выше, чем при дССД, однако это различие не достоверно (см. табл. 2).

Из 46 больных ССД у 19 (41%) во время обследования или в анамнезе отмечались ДЯ. Содержание СЭФР при их наличии и отсутствии существенно не различалось, варьировало в одинаковых пределах (0,02–1023,40 и 0,02–1034,20 пг/мл) и составило в среднем  $214,25 \pm 265,93$  и  $162,88 \pm 188,97$  пг/мл соответственно.

Содержание СЭФРР2 у больных с ДЯ в среднем составило  $5900,6 \pm 4007,2$  пг/мл и не отличалось от его уровня у больных без ДЯ –  $5703,0 \pm 5320,6$  пг/мл.

СДЛА при ЭхоКГ было определено у 44 больных ССД и у 19 из них (43%) превышало верхнюю границу нормы (30 мм рт. ст.). Концентрация СЭФР у больных с СДЛА  $\leq 30$  мм рт. ст. и  $> 30$  мм рт. ст. находилась в пределах 0,02–363,60 и 0,20–1034,20 пг/мл (медиана – 222,30 пг/мл) соответственно. У больных с повышенным давлением в легочной артерии она составила в среднем  $286,51 \pm 287,42$  пг/мл и была значительно больше, чем при нормальном значении СДЛА –  $92,88 \pm 108,06$  пг/мл ( $p = 0,0042$ ).

Содержание СЭФРР2 у больных с нормальным и повышенным СДЛА существенно не различалось и колебалось в широком диапазоне.

ДЛСО составляла  $\geq 80\%$  всего у 3 (7%) из 44 больных, поэтому больные были разделены на две подгруппы: с ДЛСО  $\geq 50\%$  ( $n = 30$ ) и  $< 50\%$  от должной величины ( $n = 14$ ). Содержание СЭФР в этих группах варьировало в пределах 0,02–599,80 и 0,02–1034,20 пг/мл соответственно. При ДЛСО  $< 50\%$  оно было существенно больше, чем у больных с ДЛСО  $\geq 50\%$  (см. табл. 2). В то же время различий по уровню СЭФРР2 между этими подгруппами не наблюдалось.

ФЖЕЛ  $< 80\%$  должной величины отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание СЭФР у больных со сниженным и нормальным значением ФЖЕЛ существенно не различалось, оно колебалось в пределах 0,02–876,70 и 0,02–1034,20 пг/мл и составляло в среднем соответственно  $219,15 \pm 252,57$  и  $154,26 \pm 208,91$  пг/мл. Среднее содержание СЭФРР2 было практически одинаковым в группах больных с нормальной или сниженной ФЖЕЛ (см. табл. 2).

Корреляционный анализ выявил тесную прямую ассоциацию между содержанием СЭФР и уровнем СДЛА ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,007$ ). Также наблюдалась тенденция к обратной связи ДЛСО с концентрацией СЭФР, которая, однако, не была статистически значимой ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,070$ ). Уровень СЭФРР2 не коррелировал с СДЛА, ДЛСО или ФЖЕЛ.

### Обсуждение

ССД – заболевание с гетерогенной и изменчивой клинической картиной. Ее обязательным признаком является распространенное поражение микроциркуляторного русла, которое лежит в основе характерных для ССД ишемических повреждений органов и тканей. Поражение сосудов микроциркуляции является многоступенчатым процессом, в котором участвуют многие цитокины и факторы роста [9]. Ключевая роль в этом процессе отводится СЭФР [4]. Повышение его уровня наблюдается и при ССД [10], оно отмечается уже на самой ранней стадии ССД [11]. Этот показатель был повышен и у наших больных ССД, хотя его значения колебались в очень широких пределах. При лССД повышение уровня СЭФР было более выраженным и в два раза превышало его содержание у больных дССД. Данные литературы о концентрации СЭФР при лССД и дССД достаточно противоречивы. J.J. Choi и соавт. [12] сообщают, что при дССД содержание СЭФР было более чем в 3 раза выше, чем при лССД. В то же время I. Silva и соавт. [13] не выявили раз-

Таблица 2 Содержание СЭФР и СЭФРР2 у больных ССД и в контрольной группе, пг/мл ( $M \pm SD$ )

Параметр	Контроль	Больные ССД	лССД	дССД	Больные с ДЯ	Больные без ДЯ	СДЛА $\leq 30$ мм рт. ст.	СДЛА $> 30$ мм рт. ст.	ФЖЕЛ $\geq 80\%$	ФЖЕЛ $< 80\%$	ДЛСО $\geq 50\%$	ДЛСО $< 50\%$
СЭФР	$97,74 \pm 71,46$	$212,35 \pm 253,93$	$267,11 \pm 268,74$	$120,40 \pm 141,09$	$214,25 \pm 265,93$	$162,88 \pm 188,97$	$92,88 \pm 108,06$	$286,51 \pm 287,42$	$154,26 \pm 208,91$	$219,15 \pm 252,57$	$128,55 \pm 142,70$	$364,20 \pm 381,95$
p	0,032		0,012		нд		0,0042		нд		0,034	
СЭФРР2	$1552,6 \pm 272,8$	$5784,6 \pm 4773,8$	$6115,5 \pm 4041,3$	$4820,5 \pm 3962,6$	$5900,6 \pm 4007,2$	$5703,0 \pm 5320,6$	$5003,4 \pm 3988,5$	$5343,0 \pm 3192,5$	$5192,2 \pm 4257,9$	$5588,7 \pm 3261,6$	$7518,0 \pm 3317,7$	$6600,6 \pm 2151,2$
p	$< 0,0001$		нд		нд		нд		нд		нд	

Примечание. нд – различия недостоверны.

лиций уровня СЭФР у больных ССД с разными вариантами поражения кожи. В нескольких работах отмечалась корреляция уровня СЭФР с распространенностью уплотнения кожи [12, 14]. В исследовании V. Rissieri и соавт. [15] содержание СЭФР было существенно выше у больных с антителами к топоизомеразе-1. Более высокое содержание СЭФР при лССД, по сравнению с дССД, в нашем исследовании можно объяснить большей выраженностью васкулопатии, проявляющейся периферическими сосудистыми ишемическими нарушениями и ЛАГ именно при лССД.

В ряде исследований наблюдалась ассоциация повышенной концентрации СЭФР с отдельными клиническими признаками и осложнениями ССД, и в частности – с ДЯ, развитие которых непосредственно обусловлено ангиопатией. В нашей группе больных они отмечались при обследовании или в анамнезе в 41% случаев. Хотя среднее содержание СЭФР у больных при наличии ДЯ было выше, чем при их отсутствии, это различие не было статистически значимым. В исследовании I. Silva и соавт. [13] содержание СЭФР у больных с ДЯ было достоверно меньше, чем у больных без ДЯ, а в обеих группах его уровень был значительно выше, чем в контрольной группе. О. Distler и соавт. [11] также наблюдали большее содержание СЭФР у больных ССД без ДЯ, по сравнению с больными, у которых в анамнезе или во время исследования отмечались ДЯ. Однако в другом исследовании повышенная экспрессия СЭФР не ассоциировалась с положительным влиянием на ангиогенез в коже больных ССД [16]. Следует отметить, что микроангиопатия при ССД является следствием комплекса нарушений ангиогенной сигнальной сети, которая включает, помимо СЭФР, и другие про- и антиангиогенные системы [17], и с этих позиций сложно ожидать ассоциации ДЯ исключительно с изменениями уровня СЭФР.

Интересна взаимосвязь СЭФР и СДЛА. Как показало наше исследование, содержание СЭФР не только превышает нормальные значения у больных с повышенным СДЛА, но и тесно с ним коррелирует, что наблюдалось и в других работах. А.Г. Рараіоанноу и соавт. [18] показали, что уровень СЭФР у больных с СДЛА >35 мм рт. ст. был выше, чем у больных с меньшим его значением, у которых содержание СЭФР не отличалось от здорового контроля. Авторы считают, что СЭФР может участвовать в патогенезе ЛАГ при ССД. Патогенетическая роль СЭФР при ЛАГ подтверждается в другом исследовании, в которое были включены 37 пациентов с лССД, в том числе 18 больных с ЛАГ [19]. Высокое содержание СЭФР авторы наблюдали только при ЛАГ.

Известно, что одной из особенностей ЛАГ является снижение ДЛСО. Как показал анализ наших данных, содержание СЭФР при ДЛСО <50% было почти в три раза

выше, чем при ДЛСО ≥50%. Отмечалась тенденция к обратной корреляции уровня СЭФР с величиной ДЛСО. Аналогичная взаимосвязь описана и в работе M. de Santis и соавт. [20], которые наблюдали обратную корреляцию между концентрацией СЭФР в крови и ДЛСО у больных ССД.

Хотя содержание СЭФР у больных со сниженной ФЖЕЛ было выше, чем при нормальной ее величине, это различие было статистически не значимым. Однако в некоторых работах у больных ССД отмечалась корреляция концентрации СЭФР с выраженностью интерстициального фиброза легких и уровнем его серологического маркера – KL-6 – в крови [14].

Гораздо меньше работ посвящено исследованию СЭФРР2 при ССД. M. Jinnin и соавт. [21] изучали уровень СЭФРР2 в крови у женщин с ССД, с феноменом Рейно и у здоровых женщин. Уровень рецепторов был значительно повышен у больных ССД, особенно с лимитированной формой, по сравнению с больными с синдромом Рейно и здоровыми. Исследование биоптатов кожи с помощью полимеразной цепной реакции показало повышение уровня мРНК СЭФРР2 у больных ССД с повышенным уровнем растворимого СЭФРР2. У этих же больных, по сравнению с женщинами с нормальным его уровнем, отмечались меньшая частота фиброза легких, большее значение ДЛСО и чаще выявлялись телеангиэктазии. Значительное повышение экспрессии СЭФРР2 наблюдалось и в других работах [16], причем на всех стадиях болезни [6]. В нашем исследовании содержание СЭФРР2 в крови больных ССД достоверно превышало его значение в контрольной группе. Содержание СЭФРР2 у больных лССД и с повышенным СДЛА было больше, чем у больных дССД с нормальным СДЛА, но эти различия были статистически незначимыми. В отличие от уровня СЭФР, содержание СЭФРР2 не коррелировало с СДЛА и ДЛСО.

### Заключение

У больных ССД отмечается повышенное содержание СЭФР и СЭФРР2. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль оси СЭФР/СЭФРР2 при ССД.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Guiducci S, Distler O, Distler JHW, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology*. 2008;47:v18-v20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27:155-60.
- Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, et al. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol*. 1992;126:561-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x
- Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009;20(4):158-63.



5. Birkenhager R, Schneppe B, Rockl W. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J*. 1996;316:703-7. doi: 10.1042/bj3160703
6. Distler O, Distler JH, Scheid A, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2004;95(1):109-16. doi: 10.1161/01.RES.0000134644.89917.96
7. Guo S, Colbert LS, Fuller M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1806(1):108-21.
8. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
9. Hummers LK, Hall A, Wigley FM, Simons M. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(3):576-82. doi: 10.3899/jrheum.080516
10. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, et al. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4):448-54. doi: 10.1111/1756-185X.12130
11. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res Ther*. 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596
12. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003 Jul;30(7):1529-33.
13. Silva I, Almeida C, Teixeira A, et al. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1743-51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8
14. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, et al. Levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in sera of patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2003;13(2):129-34. doi: 10.3109/s10165-002-0211-8
15. Riccieri V, Stefanantoni K, Vasile M, et al. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S46-52.
16. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, et al. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5):641-6.
17. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, et al. Tie2 as a novel key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017 May 25;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2
18. Papaioannou AI, Zakynthinos E, Kostikas K, et al. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2009 May 9;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18
19. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, et al. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One*. 2010 Aug 17;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106
20. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y
21. Jinnin M, Makino T, Kajihara I, et al. Serum levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):751-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09567.x