



Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией

Алекперов Р.Т.¹ • Александрова Е.Н.¹ • Новиков А.А.¹ • Ананьева Л.П.¹

Алекперов Ризван Таир оглы – д-р мед. наук, ст. науч. сотр.¹
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 242 80 74.
E-mail: ralekperov@list.ru

Александрова Елена Николаевна – д-р мед. наук, заведующая лабораторией иммунологии¹

Новиков Александр Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии¹

Ананьева Лидия Петровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции¹

Цель – исследовать содержание и клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных системной склеродермией (ССД). **Материал и методы.** В исследование включены 46 больных ССД в возрасте от 19 до 77 лет (медиана 50) с длительностью болезни от 0,5 до 24 лет (медиана 7). Число пациентов с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания было одинаковым – по 23 (50%). Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включая исследование форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДЛСО) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Содержание VEGF в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом у больных и у 20 здоровых людей (контрольная группа). **Результаты.** Содержание VEGF у здоровых людей составило 0,2–264 пг/мл (медиана 90,2). У больных ССД уровень VEGF варьировал в более широком диапазоне – от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 147,2), при этом среднее содержание VEGF в основной группе более чем вдвое превосходило значение в контрольной группе: $212,35 \pm 253,93$ и $97,74 \pm 71,46$ пг/мл соответственно ($p=0,032$). При дССД уровень VEGF находился в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 93,6), а при лССД составлял от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 162,4). Среднее содержание VEGF при лССД было статистически значимо больше, чем при дССД: $267,11 \pm 268,74$ и $120,4 \pm 141,09$ пг/мл соответственно ($p=0,012$). У 19 (41%) больных при обследовании или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Среднее содержание VEGF у пациентов с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, но это различие не было статистически значимым. СДЛА было больше 30 мм рт. ст. у 19 (43%) больных. Содержание VEGF у пациентов с уровнем СДЛА < 30 мм рт. ст. и ≥ 31 мм рт. ст. находилось в пределах 0,02–363,6 пг/мл (медиана 79,6) и 0,2–1034,2 пг/мл (медиана 222,30) соответственно.

Среднее содержание VEGF у больных с повышенным систолическим давлением в легочной артерии было значительно больше аналогичного показателя у больных с нормальным значением СДЛА ($p=0,0042$). Содержание VEGF у больных с ДЛСО $\geq 50\%$ и < 50% варьировало в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 59,75) и 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 195,9) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСО < 50% было существенно больше, чем у больных с ДЛСО $\geq 50\%$ ($364,2 \pm 381,95$ и $128,55 \pm 142,7$ соответственно, $p=0,034$). Снижение ФЖЕЛ (< 80%) отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Среднее содержание VEGF у пациентов с низким значением ФЖЕЛ было выше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, но это различие было статистически незначимым. Корреляционный анализ выявил умеренную прямую ассоциацию между содержанием VEGF и уровнем СДЛА ($R=0,4$; $p=0,007$). Наблюдалась также тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием VEGF, которая, однако, не была статистически значимой ($R=-0,28$; $p=0,07$). **Заключение.** У значительной части больных ССД отмечается повышенное содержание VEGF. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль VEGF при ССД. Для выяснения точного места VEGF в патофизиологии ССД требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: системная склеродермия, фактор роста эндотелия сосудов, легочная гипертензия, дигитальные язвы

Для цитирования: Алекперов РТ, Александрова ЕН, Новиков АА, Ананьева ЛП. Клинические ассоциации фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией. Альманах клинической медицины. 2017;45(8):628–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-628-634.

Поступила 19.09.2017;
принята к публикации 22.11.2017

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



Системная склеродермия (ССД) – воспалительное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, клиническими стигмами которого считаются распространенное поражение микроциркуляторных сосудов, фиброз кожи и внутренних органов. Поражение сосудов, проявляющееся синдромом Рейно, – самый ранний и обязательный признак ССД. Следствием поражения сосудов микроциркуляции становятся такие осложнения заболевания, как рецидивирующие дигитальные язвы, легочная артериальная гипертензия и склеродермический почечный криз. К морфологическим маркерам ССД помимо фиброзной трансформации соединительной ткани относят редукцию микроциркуляторной сети и интенсивный процесс новообразования сосудов – ангиогенез. Причины и механизмы деструкции и последующей репарации сосудистых повреждений остаются малоизученными и во многом неясными [1, 2]. Редукция сосудов микроциркуляции вследствие деструкции капилляров, а также новообразование капилляров отчетливо выявляются при широкопольной капилляроскопии ногтевого ложа. Этот метод визуального определения структурных изменений микроциркуляторного русла *in vivo* позволяет оценить и выраженность, и текущую активность микроангиопатии при ССД [3, 4]. При гистологическом исследовании микроциркуляторные изменения обнаруживаются практически во всех висцеральных системах и включают изменения эндотелиальных клеток, гиперплазию интимы, повышение количества миофибробластов, активацию перicyтов [5, 6].

Ангиогенез представляет собой комплексный процесс, который регулируется большим количеством факторов, оказывающих как ангиогенный, так и антиангиогенный эффекты. В нормальном состоянии их действие взаимно уравновешивается, однако при определенных условиях, например, при воспалении и гипоксии, наступает активация ангиогенных факторов, которая индуцирует ангиогенез. Показано, что основными биомаркерами нарушения ангиогенеза служат фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), его рецептор 2-го типа и эндостатин [7]. Морфологические изменения, наблюдаемые в капиллярах при капилляроскопии ногтевого ложа, весьма схожи с таковыми при чрезмерной локальной экспрессии VEGF [8]. Новообразование капилляров ногтевого ложа и дермы в целом обусловлено значительно повышенным уровнем циркулирующего VEGF [9].

Таблица 1. Характеристика больных системной склеродермией

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	4 (9)/42 (91)
Возраст, годы*	50,0 ± 11,5
Длительность болезни, годы*	8,75 ± 6,97
Лимитированная форма ССД, n (%)	23 (50)
Больные с дигитальными язвами, n (%)	14 (30)
ФЖЕЛ < 80%, n (%)	12 (27)
ДЛСО < 80%, n (%)	41 (93)
СДЛА > 30 мм рт. ст., n (%)	19 (43)

ССД – системная склеродермия, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ДЛСО – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

Целью нашего исследования было изучить содержание и клинические ассоциации VEGF у больных ССД.

Материал и методы

В исследование включены 46 больных ССД в возрасте от 19 до 77 лет (медиана 50) с длительностью болезни от 0,5 до 24 лет (медиана 7). Число пациентов с лимитированной (лССД) и диффузной (дССД) формами заболевания было одинаковым – по 23 (50%). Все больные соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) [10], всем проводилось общеклиническое обследование. У 44 пациентов была исследована функция внешнего дыхания с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионная способность легких (ДЛСО), а также проведена доплеровская эхокардиография с определением систолического давления в легочной артерии (СДЛА). У всех больных исследовали содержание VEGF в сыворотке крови количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия) согласно инструкции производителя. Сыворотки крови до проведения теста хранились при температуре -70 °С. Характеристика больных дана в табл. 1. Содержание VEGF было также исследовано у 20 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу,

Таблица 2. Средние значения фактора роста эндотелия сосудов у больных системной склеродермией и в контрольной группе

Группа	Содержание VEGF	Значение <i>p</i>
Контроль (n=20)	97,74 ± 71,46	0,032
Больные ССД (n=46)	212,35 ± 253,93	
лССД (n=23)	267,11 ± 268,74	0,012
дССД (n=23)	120,4 ± 141,09	
Больные с дигитальными язвами (n=19)	214,25 ± 265,93	нд
Больные без дигитальных язв (n=27)	162,88 ± 188,97	
СДЛА < 30 мм рт. ст. (n=25)	92,88 ± 108,06	0,0042
СДЛА ≥ 31 мм рт. ст. (n=19)	286,51 ± 287,42	
ДЛСО ≥ 50% (n=30)	128,55 ± 142,7	0,034
ДЛСО < 50% (n=14)	364,2 ± 381,95	
ФЖЕЛ > 80% (n=32)	154,26 ± 208,91	нд
ФЖЕЛ < 80% (n=11)	219,15 ± 252,57	

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, ССД – системная склеродермия, лССД – лимитированная ССД, дССД – диффузная ССД, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ДЛСО – диффузионная способность легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, нд – различия не достигли уровня статистической значимости

* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

сопоставимую по полу и возрасту с группой больных.

Статистический анализ проводился с применением непараметрических методов. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи переменных выполняли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Содержание VEGF у здоровых людей колебалось от 0,2 до 264 пг/мл (медиана 90,2) и в среднем составило $97,74 \pm 71,46$ пг/мл (табл. 2). У больных ССД уровень VEGF варьировал в более широком диапазоне – 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 147,2), а среднее содержание VEGF в группе больных более чем вдвое превосходило аналогичный показатель в контрольной группе ($p = 0,032$). При дССД уровень VEGF находился в пределах 0,02–599,8 пг/мл (медиана 93,6), тогда как при лССД его значения колебались от 0,02 до 1034,20 пг/мл (медиана 162,40). Как следствие, среднее содержание VEGF при лССД было статистически значимо больше, чем при дССД ($p = 0,012$).

Из 46 больных ССД у 19 (41%) при включении в исследование или в анамнезе отмечались дигитальные язвы. Содержание VEGF в группе пациентов без дигитальных язв и с язвами было в пределах 0,02–1023,4 мг/мл (медиана 133,8) и 0,02–1034,2 пг/мл (медиана 117,4) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, но это различие не достигло уровня статистической значимости (см. табл. 2).

СДЛА при доплеровской эхокардиографии определено у 44 больных ССД. По результатам исследования СДЛА было больше 30 мм рт. ст. у 19 (43%) из них. Уровень VEGF у пациентов со значением СДЛА < 30 мм рт. ст. и ≥ 31 мм рт. ст. находился в диапазоне 0,02–363,6 пг/мл (медиана 79,6) и 0,2–1034,2 пг/мл (медиана 222,3) соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с СДЛА ≥ 31 мм рт. ст. было статистически значимо выше, чем у больных с нормальным значением СДЛА ($p = 0,0042$).

ДЛСО была нормальной (> 80%) всего у 3 (7%) из 44 больных, поэтому мы разделили пациентов на две группы: с уровнем ДЛСО ≥ 50% (n=30) и < 50% (n=14). Содержание VEGF в этих группах варьировало от 0,02 до 599,8 пг/мл (медиана 59,75) и от 0,02 до 1034,2 пг/мл (медиана 195,9)



соответственно. Среднее содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСО < 50% было существенно больше, чем у пациентов с ДЛСО \geq 50% (см. табл. 2).

Снижение ФЖЕЛ (< 80%) отмечалось у 11 (26%) из 43 больных. Содержание VEGF у пациентов со сниженным и нормальным значением ФЖЕЛ регистрировали в пределах 0,02–876,7 мг/мл (медиана 147,2) и 0,02–1034,2 мг/мл (медиана 107,9) соответственно. Несмотря на то что среднее содержание VEGF у больных с низким значением ФЖЕЛ было выше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, это различие было статистически незначимым.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую ассоциацию между содержанием VEGF и уровнем СДЛА ($R = 0,4$; $p = 0,007$). Наблюдалась также тенденция к обратной связи ДЛСО с содержанием VEGF, которая, однако, не была статистически значимой ($R = -0,28$; $p = 0,07$).

Обсуждение и заключение

Системная склеродермия – заболевание с гетерогенной и меняющейся клинической картиной. Распространенное поражение микроциркуляторного русла – его обязательный признак – лежит в основе характерных для ССД ишемических повреждений органов и тканей. Поражение сосудов микроциркуляции представляет собой многоступенчатый процесс, в котором участвуют многие цитокины и факторы роста [11–13]. В большинстве работ показано повышение уровня VEGF у больных ССД [14, 15]. Кроме того, отмечено, что повышение уровня VEGF наблюдается уже на ранней стадии ССД и даже на преклиническом этапе заболевания [16]. В нашем исследовании также наблюдалось повышение уровня VEGF в группе больных ССД, при этом его значения у отдельных больных колебались в достаточно широких пределах. Содержание VEGF у пациентов с лССД более чем вдвое превышало аналогичный показатель при дССД. Имеющиеся в литературе данные о различиях VEGF между больными с лССД и дССД противоречивы. J.J. Choi и соавт. [17] регистрировали значительное повышение уровня VEGF у больных дССД – содержание VEGF при дССД было более чем в 3 раза больше, чем при лССД. В нескольких работах отмечалась корреляция уровня VEGF с распространенностью уплотнения кожи [18, 19]. В исследовании V. Riccieri и соавт. [20] содержание VEGF было существенно больше у больных с антителами к топоизомеразе-1. Наряду с этим, в других работах [21] больные

с лССД и дССД по этому показателю не различались. Более высокое содержание VEGF при лССД, по сравнению с дССД, в нашем исследовании можно объяснить большей выраженностью ангиопатии, проявляющейся периферическими сосудистыми ишемическими нарушениями, и легочной гипертензией именно при лССД [22].

В ряде исследований наблюдалась ассоциация VEGF с отдельными клиническими признаками и осложнениями ССД. Один из таких признаков, непосредственно обусловленный ангиопатией, – дигитальные язвы. В нашей когорте больных дигитальные язвы отмечались при обследовании или в анамнезе в 41% случаев. Несмотря на то что среднее содержание VEGF у больных с дигитальными язвами было выше, чем у больных без язв, это различие не было статистически значимым. Аналогичный анализ провели в своем исследовании I. Silva и соавт. [21]: содержание VEGF у больных с дигитальными язвами оказалось статистически значимо меньше, чем у больных без язв, и в обеих группах уровень VEGF был значительно выше, чем у здоровых людей. O. Distler и соавт. также наблюдали большее содержание VEGF у больных ССД без дигитальных язв, по сравнению с больными, у которых в анамнезе или во время исследования отмечались язвы [16]. Вместе с тем в другом исследовании повышенная экспрессия VEGF не ассоциировалась с положительным воздействием на ангиогенез в коже больных ССД [23]. Здесь следует отметить, что периферическая микроангиопатия при ССД является следствием комплекса нарушений ангиогенной сигнальной сети, которая включает помимо VEGF и другие про- и антиангиогенные системы [24], и с этих позиций сложно ожидать строгой ассоциации наличия дигитальных язв с изменением уровня VEGF.

Интересной представляется взаимосвязь VEGF и СДЛА. Как показало наше исследование, содержание VEGF не только повышено у больных с повышенным значением СДЛА, но и коррелирует с его уровнем. На связь давления в легочной артерии с уровнем VEGF указывают и результаты других исследований. A.I. Papanicolaou и соавт. [25] обследовали 40 больных и 13 здоровых людей. Анализ результатов показал, что уровень VEGF у больных с СДЛА более 35 мм рт. ст. был выше, чем у больных с меньшим значением показателя, у которых содержание VEGF не отличалось от здорового контроля. Уровень VEGF в крови также коррелировал с СДЛА. По мнению авторов, VEGF может играть роль в патогенезе



легочной артериальной гипертензии при ССД. Патогенетическая роль VEGF при легочной артериальной гипертензии подтверждается и другим исследованием, в которое были включены 37 больных только с лимитированной формой ССД, в том числе 18 больных с легочной артериальной гипертензией [26]. При сравнении между больными с легочной артериальной гипертензией и с нормальным уровнем давления в легочной артерии высокое содержание VEGF было отмечено только у больных с легочной гипертензией.

Известно, что легочная артериальная гипертензия сопровождается снижением ДЛСГО. В нашем исследовании содержание VEGF у больных с уровнем ДЛСГО < 50% почти в 3 раза превышало его содержание у больных с ДЛСГО ≥ 50%. Одновременно с этим отмечалась тенденция к обратной корреляции уровня VEGF с величиной ДЛСГО. Аналогичная взаимосвязь – обратная

корреляция между концентрацией VEGF в крови и ДЛСГО у больных ССД – получена и в работе М. De Santis и соавт. [27].

Содержание VEGF у больных со сниженной ФЖЕЛ хотя и было больше, чем у больных с нормальной величиной ФЖЕЛ, это различие не имело статистической значимости. В то же время в некоторых работах у больных ССД обнаружена корреляция VEGF с выраженностью интерстициального заболевания легких и уровнем его серологического маркера КЛ-6 в крови [18, 19].

Таким образом, при ССД у значительной части больных отмечается повышенное содержание VEGF. Тесная ассоциация с клиническими проявлениями указывает на патогенетическую роль VEGF при ССД. Для выяснения точного места VEGF в патофизиологии ССД требуются дальнейшие исследования. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6(8):520–3. doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.006.
2. Guiducci S, Distler O, Distler JH, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v18–20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267.
3. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
4. Алекперов ПТ. Классификация микроангиопатии при системной склеродермии. *Терапевтический архив.* 2005;77(5):52–6.
5. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma. The myth of the "uninvolved skin". *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1495–501. doi: 10.1002/art.1780341204.
6. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, Hodson N, Jayson MI. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):561–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x.
7. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, Vandecasteele E, De Keyser F, Distler O, Gutermuth J, Smith V. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):774–86. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.024.
8. Birkenhäger R, Schneppe B, Röckl W, Wiltling J, Weich HA, McCarthy JE. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J.* 1996;316(Pt 3):703–7. doi: 10.1042/bj3160703.
9. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, Michel BA, Gay RE, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, Plate KH, Gassmann M, Gay S. 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.
10. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:77. doi: 10.1186/s13075-015-0594-5.
11. Fleming JN, Nash RA, Mahoney WM Jr, Schwartz SM. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(2):103–10.
12. 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.
13. Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, Distler JH, Distler O. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1880–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535.
14. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, Youssef SS, Aly IM, Moustafa AA, Assaf NY, El Dakrony AH. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(4):448–54. doi: 10.1111/1756-185X.12130.
15. Dunne JV, Keen KJ, Van Eeden SF. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):475–84. doi: 10.1007/s00296-012-2378-4.
16. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, Gay RE, Michel BA, Brühlmann P, Müller-Ladner U, Gay S, Matucci-Cerinic M. 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.* 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596.
17. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, Park KS, Seo YI, Kim WU, Park SH, Cho CS. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1529–33.
18. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1049–51.
19. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, Ogata A, Hamano T. 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.
20. Ricciari V, Stefanantoni K, Vasile M, Macri V, Sciarra I, Iannace N, Alessandri C, Valesini G. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clin-



- ical manifestations in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S46–52.
21. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1743–51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8.
 22. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. 300 с.
 23. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, Konttinen YT. 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.
 24. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, Gay RE, Gay S, Distler O, Maurer B. Tie2 as a novel key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2.
 25. Papaioannou AI, Zakyntinos E, Kostikas K, Kiropoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, Koutroumpas A, Sakkas L, Gourgoulis KI, Daniil ZD. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18.
 26. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, Lemaire R, Farber HW, Whitfield ML, Lafyatis R. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One*. 2010;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106.
 27. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, Crotti C, Massarotti M, Belloli L, Marasini B, Isailovic N, Generali E, Selmi C. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y.
 1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2007;6(8):520–3. doi: 10.1016/j.autrev.2006.12.006.
 2. Guiducci S, Distler O, Distler JH, Matucci-Cerinic M. Mechanisms of vascular damage in SSc – implications for vascular treatment strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v18–20. doi: 10.1093/rheumatology/ken267.
 3. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155–60.
 4. Alekperov RT. Classification of microangiopathy in systemic sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2005;77(5): 52–6. Russian.
 5. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma. The myth of the "uninvolved skin". *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1495–501. doi: 10.1002/art.1780341204.
 6. Freemont AJ, Hoyland J, Fielding P, Hodson N, Jayson MI. Studies of the microvascular endothelium in uninvolved skin of patients with systemic sclerosis: direct evidence for a generalized microangiopathy. *Br J Dermatol*. 1992;126(6):561–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00100.x.
 7. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, Vandecasteele E, De Keyser F, Distler O, Gutermuth J, Smith V. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(8):774–86. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.024.
 8. Birkenhäger R, Schneppe B, Röckl W, Wiltling J, Weich HA, McCarthy JE. Synthesis and physiological activity of heterodimers comprising different splice forms of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor. *Biochem J*. 1996;316(Pt 3):703–7. doi: 10.1042/bj3160703.
 9. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, Michel BA, Gay RE, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, Plate KH, Gassmann M, Gay S. 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.
 10. Park JS, Park MC, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:77. doi: 10.1186/s13075-015-0594-5.
 11. Fleming JN, Nash RA, Mahoney WM Jr, Schwartz SM. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):103–10.
 12. 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.
 13. Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, Distler JH, Distler O. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1880–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535.
 14. Farouk HM, Hamza SH, El Bakry SA, Youssef SS, Aly IM, Moustafa AA, Assaf NY, El Dakrony AH. Dysregulation of angiogenic homeostasis in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4): 448–54. doi: 10.1111/1756-185X.12130.
 15. Dunne JV, Keen KJ, Van Eeden SF. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):475–84. doi: 10.1007/s00296-012-2378-4.
 16. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, Gay RE, Michel BA, Brühlmann P, Müller-Ladner U, Gay S, Matucci-Cerinic M. 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*. 2002;4(6):R11. doi: 10.1186/ar596.
 17. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, Park KS, Seo YI, Kim WU, Park SH, Cho CS. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003;30(7): 1529–33.
 18. Kikuchi K, Kubo M, Kadono T, Yazawa N, Ihn H, Tamaki K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in collagen diseases. *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1049–51.
 19. Hashimoto N, Iwasaki T, Kitano M, Ogata A, Hamano T. 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.
 20. Riccieri V, Stefanantoni K, Vasile M, Macri V, Sciarra I, Iannace N, Alessandri C, Valesini G. 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.
 21. Silva I, Almeida C, Teixeira A, Oliveira J, Vasconcelos C. Impaired angiogenesis as a feature of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1743–51. doi: 10.1007/s10067-016-3219-8.
 22. Guseva NG. Systemic sclerosis and pseudoscleroderma syndromes. Moscow: Meditsina; 1993. 300 p. Russian.
 23. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, Konttinen YT. 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.
 24. Moritz F, Schniering J, Distler JHW, Gay RE, Gay S, Distler O, Maurer B. Tie2 as a novel



key factor of microangiopathy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):105. doi: 10.1186/s13075-017-1304-2.

25. Papaioannou AI, Zakyntinos E, Kostikas K, Kiroopoulos T, Koutsokera A, Ziogas A, Koutroumpas A, Sakkas L, Gourgoulianis KI, Daniil ZD. Serum VEGF levels are related to the presence of pulmonary arterial hypertension in

systemic sclerosis. *BMC Pulm Med.* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2466-9-18.

26. Pendergrass SA, Hayes E, Farina G, Lemaire R, Farber HW, Whitfield ML, Lafyatis R. Limited systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension show biomarkers of inflammation and vascular injury. *PLoS One.* 2010;5(8):e12106. doi: 10.1371/journal.pone.0012106.

27. De Santis M, Ceribelli A, Cavaciocchi F, Crotti C, Massarotti M, Belloli L, Marasini B, Isailovic N, Generali E, Selmi C. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Auto Immun Highlights.* 2016;7(1):5. doi: 10.1007/s13317-016-0077-y.

Clinical associations of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis

Alekperov R.T.¹ • Alexandrova E.N.¹ • Novikov A.A.¹ • Ananyeva L.P.¹

Aim: To assess serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its clinical correlates in patients with systemic sclerosis (SSc). **Materials and methods:** Forty six (46) patients with SSc aged from 19 to 77 years (median, 50 years), with duration of the disease from 0.5 to 24 years (median, 7 years) were recruited into the study. There were equal numbers of the patients with limited (LSSc) and diffuse (DSSc) types of the disease (23 patients in each group, or 50%). All patients underwent clinical examination, including measurement of the forced vital capacity (FVC), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and pulmonary artery systolic pressure (PASP). Serum VEGF-A levels were determined by immunoenzyme assay in the patients and in 20 healthy controls. **Results:** VEGF levels in the healthy individuals were in the range from 0.2 to 264 pg/mL (median, 90.2). In SSc patients they varied from 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 147.2), with mean VEGF levels being over 2-fold higher than that in the control group (212.35 ± 253.93 and 97.74 ± 71.46 pg/mL, respectively; $p=0.032$). DSSc patients had VEGF levels of 0.02 to 599.8 pg/mL (median, 93.6), whereas in LSSc they were from 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 162.4). Mean VEGF level in LSSc was higher than in DSSc (267.11 ± 268.74 vs 120.4 ± 141.09 pg/mL, respectively; $p=0.012$). Current or past digital ulcers were found in 19 (41%) of all patients. Mean VEGF level in the patients with digital ulcers was higher than in those without ulcers; however, the difference was not statistically significant. PASP exceeded 30 mm Hg in 19 (43%) of the patients. VEGF levels in the patients with PASP of less than 30 mm Hg and ≥ 31 mm Hg were in the range of 0.02 to 363.6 pg/mL (median, 79.6) and 0.2–1034.2 pg/mL (median, 222.3),

respectively. Mean VEGF level in the patients with high PASP was significantly higher than that in the patients with normal PASP ($p=0.0042$). In the patients with $DLCO \geq 50\%$ and $< 50\%$ serum VEGF levels were found to be 0.02 to 599.8 pg/mL (median, 59.75) and 0.02 to 1034.2 pg/mL (median, 195.9), respectively. Mean VEGF levels in the patients with DLCO of less than 50% was significantly higher than in the patients with DLCO of 50% and above (364.2 ± 381.95 and 128.55 ± 142.7 , respectively, $p=0.034$). FVC was decreased ($< 80\%$ of predicted) in 11 (26%) of 43 patients. Mean VEGF levels in the patients with low FVC was higher than in those with normal FVC, although the difference was non-significant. There was a moderate direct association between VEGF levels and PASP values ($R=0.4$; $p=0.007$). Also, a trend towards an inverse correlation between DLCO and VEGF levels was observed, which was however non-significant ($R=-0.28$; $p=0.07$). **Conclusion:** A significant proportion of SSc patients have high serum VEGF levels. A close association with some clinical correlates indicates a pathogenetic role of VEGF in SSc. Further studies are necessary to clarify the precise contribution of VEGF into SSc pathophysiology.

Key words: systemic sclerosis, vascular endothelial growth factor, pulmonary hypertension, digital ulcer

For citation: Alekperov RT, Alexandrova EN, Novikov AA, Ananyeva LP. Clinical associations of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(8):628–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-8-628-634.

Received 19 September 2017;
accepted 22 November 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Alekperov Rizvan Tair oglu – MD, PhD, Senior Research Fellow¹

✉ 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 242 80 74.
E-mail: ralekperov@list.ru

Alexandrova Elena N. – MD, PhD, Head of Laboratory of Immunology¹

Novikov Aleksandr A. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Immunology¹

Ananyeva Lidiya P. – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation