

Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания

Комарова Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск
91045, Луганск, Квартал 50-летия Оборона Луганска, 1г

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и оценка степени васкуляризации синовиальной оболочки (СО) могут отражать интенсивность процессов ангиогенеза, которые являются важным этапом в инициации и хронизации ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — изучение уровня VEGF в крови и степени васкуляризации СО у больных РА в зависимости от длительности и степени активности заболевания, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Пациенты и методы. 173 пациентам с диагнозом РА (женщин — 85%, мужчин — 15%, средний возраст — $47,7 \pm 10,22$ года, средняя длительность заболевания — $3,82 \pm 3,43$ года) были проведены УЗИ с доплером суставов кисти с оценкой интенсивности васкуляризации СО и определение концентрации VEGF в крови методом иммуноферментного анализа (BCM Diagnostic, Канада).

Результаты. У пациентов с длительностью РА менее 2 лет уровень VEGF в крови был на 30% выше и в 4 раза чаще встречалась оценка васкуляризации СО в 3 балла, чем у больных с длительным течением РА. У пациентов с высокой степенью активности РА концентрация VEGF в крови оказалась в 2 раза выше и в 6 раз чаще наблюдалась оценка васкуляризации СО в 3 балла по сравнению с пациентами с низкой активностью РА. У пациентов с уровнем АЦЦП более 60 Ед/мл уровень VEGF в крови был в 1,5 раза выше и в 2 раза чаще имелась оценка васкуляризации СО в 2–3 балла по сравнению с пациентами, низкопозитивными по АЦЦП. Высокий уровень VEGF и гиперваскуляризация СО могут быть маркерами тяжелого клинического течения и высокого темпа прогрессирования РА, а также развития ранней деструкции суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сосудистый эндотелиальный фактор роста; васкуляризация синовиальной оболочки; длительность заболевания; активность заболевания; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Для ссылки: Комарова ЕБ. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания. Современная ревматология. 2017(11):28–32.

Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics

Komarova E.B.

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk
1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

The level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the assessment of synovial vascularization can reflect the intensity of angiogenic processes that are an important step in the initiation and chronicity of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to study the blood level of VEGF and to assess the degree of synovial vascularization in patients with RA depending on the duration of the disease and the degree of its activity and on the level of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies.

Patients and methods. A total of 173 patients (women, 85%; men, 15%; mean age, 47.7 ± 10.22 years; mean disease duration, 3.82 ± 3.43 years) diagnosed with RA underwent Doppler ultrasonography of the hand joints with assessment of the intensity of synovial vascularization and determination of blood VEGF concentrations by enzyme immunoassay (BCM Diagnostic, Canada).

Results. In patients with RA duration less than 2 years, the blood level of VEGF was 30% higher and the synovial vascularization scored 3 was 4 times more common than in those with longer RA durations. In RA patients with high disease activity, blood VEGF concentrations were 2 times higher and the synovial vascularization scored 3 was observed 6 times more often than in those with low RA activity. In patients with the blood level of anti-CCP antibodies over 60 U/ml was 1.5-fold higher and the synovial vascularization score of 2–3 was twice more frequently than in those who were lowly positive for anti-CCP antibodies. High VEGF levels and synovial hypervascularization may be markers for the severe clinical course of RA and for its high progression rate, as well as for the development of early joint destruction.

Keywords: rheumatoid arthritis; vascular endothelial growth factor; synovial vascularization, disease duration; disease activity; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Contact: Elena Borisovna Komarova; elbelcom@ua.fm

For reference: Komarova EB. Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):28–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-28-32>

Ангиогенез в синовиальной оболочке (СО) суставов считается одним из важных этапов патогенеза ревматоидного артрита (РА) [1]. Ангиогенез определяется при гистологическом исследовании СО на самых ранних стадиях развития РА, при артроскопии суставов он наблюдается в виде усиленной сети сосудов в СО [2]. Гипоксия тканей, нарушение системы антиоксидантной защиты, провоспалительные цитокины и факторы роста стимулируют процессы ангиогенеза при РА [3]. Кроме того, формирование новых кровеносных сосудов способствует поступлению питательных веществ и кислорода к увеличенной воспалительной клеточной массе и сохранению синовита, усилению синовиальной инфильтрации, гиперплазии СО, что создает порочный круг [4].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является наиболее специфичным иммунологическим маркером, который характеризует данный процесс [5, 6]. VEGF обнаружен в сыворотке крови, синовиальной ткани и синовиальной жидкости пациентов с РА, при этом концентрация сывороточного VEGF значительно выше в крови у больных РА по сравнению со здоровыми и пациентами с остеоартритом [7, 8]. VEGF может стимулировать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий [9, 10].

Кроме иммунологических маркеров ангиогенеза, для оценки васкуляризации СО при РА может быть использовано УЗИ с доплером, который кодирует амплитуду мощности спектральной плотности сигнала и является чувствительным методом, характеризующим кровообращение в мелких сосудах СО [3, 11]. Во многих исследованиях подтверждено, что УЗИ с доплером способно выявлять гиперваскуляризацию СО в суставах при РА [12, 13].

Учитывая данные литературы о роли ангиогенеза и факторов роста в патогенезе РА, оценка интенсивности ангиогенеза в зависимости от клинического течения у больных РА является актуальной для современной ревматологии.

Цель исследования – изучить особенности изменения уровня VEGF в крови и васкуляризации СО у больных РА в зависимости от длительности и степени активности заболевания, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Пациенты и методы. В условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы обследовано 173 пациента с диагнозом РА (верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г.) без сопутствующей патологии. Среди обследованных преобладали женщины 147 (85%), мужчин было 26 (15%). Возраст

Таблица 1. Степень васкуляризации СО у обследованных в зависимости от длительности РА

Балл	Группа больных		
	1-я (n=61)	2-я (n=58)	3-я (n=54)
0	7 (11,5)	10 (17,2)	16 (29,6)*
1	14 (23)	26 (44,8)*	23 (42,6)*
2	17 (27,9)	8 (13,8)	11 (20,4)
3	23 (37,7)	14 (24,1)	4 (7,4)*

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с 1-й группой по критерию χ^2 . Здесь и в табл. 3, 5: в скобках – процент больных.

больных составлял от 22 до 65 лет (в среднем – $47,7 \pm 10,22$ года), средняя длительность заболевания – $3,82 \pm 3,43$ года. Оценка степени активности РА проводилась по индексу DAS28-СРБ. Положительными по АЦЦП (≥ 20 Ед/мл) были 152 (86%) пациента, отрицательными – 21 (14%).

Лабораторные методы исследования включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение иммуноферментным методом в сыворотке крови концентраций СРБ и фактора некроза опухоли α (Вектор-Бест, Россия), АЦЦП (Orgentec, Германия), VEGF (BCM Diagnostic, Канада).

Для оценки степени васкуляризации СО суставов кисти использовалось доплеровское исследование в цветном и энергетическом режимах на УЗ-аппарате «ESAOTE MyLAB 40» (Нидерланды, 2008) с линейным датчиком 7,5 L70. Поперечные сканы разделялись на три равных сегмента (радиальный, медиальный и ультрадный) для удобства оценки васкуляризации. Оценка проводилась по методике М. Нау и соавт. [14], включающей 3-балльную шкалу: 0 – отсутствие визуализации паннуса/цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области; 1 – паннус, который незначительно визуализируется, и/или единичные цветные сигналы; 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов; 3 – максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрических методов, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ (Excel – Microsoft и Statistica – StatSoft, США). Оценивали средние значения медианы (Me), нижние и верхние квартили (LQ и UQ), критерии Манна–Уитни (Z), Крускала–Уоллиса (KW), χ^2 , достоверность статистических показателей. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Для изучения особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от длительности заболевания все обследованные больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошел 61 (35%) пациент с продолжительностью РА 0–23 мес, во 2-ю – 58 (33,5%) больных с длительностью РА 2–5 лет и в 3-ю – 54 (31,5%) пациента, у которых давность РА составила более 5 лет.

Оценка степени васкуляризации СО в зависимости от длительности РА отражена в табл. 1. Оценка в 0 баллов преобладала у пациентов 3-й группы, достоверные различия определялись при сравнении с 1-й группой больных ($\chi^2=4,82$; $p=0,028$). Оценка степени васкуляризации СО в 1 балл чаще регистрировалась у больных 2-й группы и реже всего – у пациентов 1-й группы, что достоверно отличалось от показателей других двух групп ($\chi^2=5,43$, $p=0,02$; $\chi^2=4,2$, $p=0,04$ соответственно). Преимущество пациентов с оценкой в 2 балла в 1-й группе было статистически недо-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

стоверным. Пациентов с оценкой васкуляризации СО в 3 балла больше всего оказалось в 1-й группе и меньше всего – в 3-й группе, что достоверно отличалось от других групп сравнения ($\chi^2=13,01$, $p<0,001$; $\chi^2=5,55$, $p=0,02$ соответственно).

Результаты анализа показателя васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от длительности РА представлены в табл. 2. Васкуляризация СО была более выражена у больных 1-й группы и достоверно отличалась от таковой в группах сравнения ($Z=2,18$, $p=0,03$; $Z=3,26$, $p=0,001$ соответственно), также данный показатель превалировал у пациентов 2-й группы при сравнении с пациентами 3-й группы ($Z=2,13$; $p=0,03$). Анализ уровня VEGF показал, что он был выше в 1-й группе по сравнению с 3-й группой ($Z=2,02$; $p=0,04$), сравнение между другими группами не выявило достоверных различий ($Z=1,57$, $p=0,12$; $Z=0,8$, $p=0,42$ соответственно).

При дисперсионном анализе ANOVA установлено, что продолжительность РА влияла на показатель васкуляризации СО ($p<0,05$). Уровень VEGF имел тенденцию к снижению по мере увеличения продолжительности заболевания, но статистически незначимо (см. табл. 2).

Для выявления особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от степени активности РА все обследованные были разделены на три группы: в I группу вошли 16 (9%) пациентов с низкой степенью активности РА ($DAS28 \leq 3,2$), во II группу – 79 (46%) больных с умеренной активностью РА ($DAS28 = 3,3-5,2$) и в III группу – 78 (45%) больных с высокой активностью РА ($DAS28 > 5,2$).

Установлено, что с нарастанием активности РА увеличивается интенсивность васкуляризации СО (табл. 3). Так, в I группе преобладали пациенты с оценкой в 0 баллов по сравнению со II ($\chi^2=5,0$, $p=0,025$) и III ($\chi^2=6,83$, $p=0,009$) группами, а в III группе – больные с оценкой в 3 балла по сравнению с I ($\chi^2=4,17$, $p=0,04$) и II ($\chi^2=6,7$, $p=0,015$) группами. Статистических различий в частоте оценок в 1–2 балла между группами не выявлено.

Интенсивность васкуляризации СО была достоверно более выражена в III группе, чем в I ($Z=2,92$, $p=0,003$) и II ($Z=1,99$, $p=0,045$) группах, различия между I и II группами недостоверны ($Z=0,29$, $p=0,77$; табл. 4). Уровень VEGF в крови нарастал с увеличением степени активности РА и в III группе был выше, чем в I и II ($Z=3,49$, $p<0,001$; $Z=2,81$, $p=0,005$ соответственно), во II группе он оказался статистически выше по сравнению с I группой ($Z=2,63$, $p=0,008$).

При дисперсионном анализе ANOVA было установлено, что степень активности РА влияла на оценку васкуляризации СО ($p<0,01$) и уровень VEGF в крови ($p<0,001$).

Таблица 2. Степень васкуляризации СО и уровень VEGF у обследованных в зависимости от длительности РА, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа больных			KW	p
	1-я (n=61)	2-я (n=58)	3-я (n=54)		
Степень васкуляризации СО, баллы	2 (1; 3) [#]	1 (1; 2) [*]	1 (1; 1) ^{*#}	5,35	0,021
Уровень VEGF, пг/мл	472,96 (341,1; 582,1)	352,6 (281,9; 588)	324,1 [*] (199,2; 556,2)	4,6	0,08

Примечание. * – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с 1-й группой по критерию Манна–Уитни; # – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со 2-й группой по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Степень васкуляризации СО у обследованных в зависимости от активности РА

Балл	Группа больных		
	I (n=16)	II (n=79)	III (n=78)
0	6 (37)	9 (12) [*]	7 (9) [*]
1	6 (37)	24 (31)	13 (17)
2	3 (19)	33 (41)	30 (38)
3	1 (7)	13 (17)	28 (36) ^{*#}

Примечание. * – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с I группой по критерию 2; # – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со II группой по критерию 2.

Таблица 4. Степень васкуляризации и уровень VEGF у обследованных в зависимости от степени активности РА, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа обследованных			KW	p
	I (n=16)	II (n=79)	III (n=78)		
Степень васкуляризации СО, баллы	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 3) ^{*#}	10,31	0,006
VEGF, пг/мл	230,5 (178,1; 385,3)	356,4 (278,9; 553,1) [*]	564,4 (340,1; 758,4) ^{*#}	17,37	<0,001

Примечание. * – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с I группой по критерию Манна–Уитни; # – различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со II группой по критерию Манна–Уитни.

Для выявления особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в зависимости от уровня АЦЦП в крови 152 позитивных по АЦЦП больных были разделены на две группы: низкопозитивные по АЦЦП (≤ 60 Ед/мл; $n=59/39\%$) и высокопозитивные по АЦЦП (>60 Ед/мл; $n=93/61\%$).

Анализ оценки степени васкуляризации СО в зависимости от уровня АЦЦП в крови показал что оценка в 0 баллов встречалась одинаково часто в сравниваемых группах (табл. 5). Оценка степени васкуляризации СО в 1 балл преобладала в группе низкопозитивных по АЦЦП пациентов ($p=0,01$), в 2 и 3 балла – в группе высокопозитивных ($p<0,05$).

Отмечено также достоверное увеличение степени васкуляризации СО в группе высокопозитивных по АЦЦП пациен-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 5. Степень васкуляризации СО в зависимости от уровня АЦЦП в крови у пациентов с РА

Балл	Группа больных		χ^2	p
	низкопозитивные по АЦЦП (n=59)	высокопозитивные по АЦЦП (n=93)		
0	20 (34)	19 (20,5)	2,76	0,09
1	24 (41)	19 (20,5)*	6,33	0,01
2	9 (15)	32 (34)*	5,79	0,02
3	6 (10)	23 (25)*	4,06	0,04

Примечание. * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

Таблица 6. Степень васкуляризации СО и уровень VEGF у обследованных в зависимости от уровня АЦЦП, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа больных		KW	p
	низкопозитивные по АЦЦП (n=59)	высокопозитивные по АЦЦП (n=93)		
Васкуляризация СО, баллы	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	6,56	0,01
VEGF, пг/мл	343,35 (190,62; 561,28)	470,23 (324,3; 676,85)*	7,88	0,005

Примечание. * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни.

тов ($Z=2,41$, $p=0,02$). У этих пациентов также был значительно выше уровень VEGF в крови ($Z=2,81$, $p=0,005$; табл. 6).

При дисперсионном анализе ANOVA установлено, что уровень АЦЦП в крови у больных РА влияет на показатель васкуляризации СО ($p=0,01$) и уровень VEGF в крови ($p=0,005$).

Обсуждение. В нашем исследовании у пациентов с длительностью РА менее 2 лет уровень VEGF в крови был на 30% выше, чем у больных с длительным течением РА. Это совпадает с данными исследования G. Clavel и соавт. [9], которые у пациентов в раннем периоде артрита при верификации РА отмечали более высокие сывороточные концентрации VEGF, чем у пациентов с длительным течением РА, получавших лечение. Ряд других исследований подтверждает, что снижение в сыворотке крови концентрации VEGF происходит на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [15, 16]. S. Ballara и соавт. [7] установили, что сывороточный уровень VEGF при раннем РА коррелирует с прогрессирующей рентгенологической деструкцией в течение года. Также у пациентов с длительностью РА менее 2 лет при УЗИ суставов с доплером превалировали показатели гиперваскуляризации СО (в 4 раза чаще фиксировалась оценка в 3 балла) по сравнению с пациентами с длительностью РА более 5 лет. Именно в начале заболевания РА интенсивно протекают процессы ангиогенеза и

гиперплазии СО [8, 9, 17]. У пациентов с РА интенсивность сигнала при УЗИ с доплером коррелирует с гистологической оценкой интенсивности васкуляризации СО [18].

В нашем исследовании установлено, что с ростом степени активности РА в 2 раза увеличивается концентрация VEGF в крови пациентов. Возможно, это связано с высокой продукцией провоспалительных цитокинов и СРБ, которые стимулируют выработку VEGF. У больных РА с высокой степенью активности, несмотря на базисную терапию, остается относительно высокой сывороточная концентрация VEGF [7], а лечение инфликсимабом приводит к ее заметному снижению, но не нормализации [3]. Гиперваскуляризация СО превалировала у больных с высокой степенью активности РА, у которых в 6 раз чаще отмечена оценка в 3 балла по сравнению с пациентами с низкой активностью заболевания. В более ранних исследованиях показана корреляция количественной оценки васкуляризации СО в суставах

у больных РА с СОЭ, уровнем СРБ и DAS [13, 15].

У пациентов с АЦЦП >60 Ед/мл уровень VEGF в крови был в 1,5 раза выше и в 2 раза чаще фиксировалась оценка васкуляризации в 2–3 балла по сравнению с низкопозитивными по АЦЦП пациентами. Полученные данные подтверждают и другие авторы, наблюдавшие более тяжелое течение РА, раннее развитие деструкции в суставах и быстрое прогрессирование заболевания у высокопозитивных по АЦЦП больных [19, 20].

Таким образом, уровень VEGF в плазме крови и интенсивность васкуляризации СО у больных РА, по данным нашего исследования, зависят от длительности заболевания, степени активности и уровня АЦЦП в крови. Увеличение уровня VEGF в крови и гиперваскуляризация СО могут быть использованы как маркеры тяжелого клинического течения РА, высокого темпа прогрессирования заболевания и развития ранней деструкции суставов, что требует назначения ранней агрессивной базисной терапии РА с применением ГИБП.

Выводы:

1. Гиперваскуляризация СО значительно чаще встречается у больных РА с длительностью до 2 лет, высокой степенью активности и уровнем АЦЦП в крови >60 Ед/мл.

2. Наиболее высокий уровень VEGF в крови отмечается у больных РА с ранней стадией заболевания, высокой степенью активности и уровнем АЦЦП в крови >60 Ед/мл.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009 Jun;90(3):249–61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x.
2. Лялина ВВ, Шехтер АБ. Артроскопия и морфология синоцитов. Москва: Наука; 2007. 108 с. [Lyalina VV, Shekhter AB.

Artroskopiya i morfologiya sinovitov [Arthroscopy and morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007. 108 p.]
3. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005

Jun;44(6):721–8. Epub 2005 Jan 11. doi: 10.1093/rheumatology/keh524.
4. Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1): 57–60. [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of

- vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-558.
5. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1248-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166.
6. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):523-7. doi: 10.1007/s00296-011-2210-6. Epub 2011 Nov 9.
7. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2055-64. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2.
8. Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, et al. Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005 Aug;66(8):864-8. doi: 10.1016/j.humimm.2005.05.004.
9. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. 2007 Aug;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014.
10. Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033.
11. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2034-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes124.
12. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):132-7. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):132-7. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639.
13. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. 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)*. 2011 May;50(5):962-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq415. Epub 2010 Dec 23.
14. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2303-8. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2303::AID-ANR7>3.0.CO.
15. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1327-33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5. Epub 2011 Feb 4.
16. Strunk J, Rumbaur C, Albrecht K, et al. Linking systemic angiogenic factors (VEGF, angiogenin, TIMP-2) and Doppler ultrasound to anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 May;80(3):270-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.001. Epub 2012 Oct 23.
17. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis – a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8; 15(1):R4. doi: 10.1186/ar4132.
18. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1590-5. doi: 10.1136/ard.2005.051235.
19. Machold KP. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):342-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel237.
20. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385-90. [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385-90. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390.

Поступила 21.12.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.