

Патогенез псориаза: сосудистый эндотелиальный фактор роста

Болотная Л. А., Сариян Е. И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Рассмотрены механизмы физиологического и патологического ангиогенеза, особенности ангиогенеза при псориазе. Приведены результаты изучения сосудистого эндотелиального фактора роста у 60 больных с различными клиническими проявлениями обычного псориаза, определена роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: псориаз, патогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста

Актуальность темы. Псориаз является одной из наиболее важных медико-социальных проблем современной дерматологии. Значимость этого заболевания обусловлена его распространенностью, достигающей 2-3 % в Европе, Азии, США, а также высокой частотой поражения лиц молодого возраста, ранней инвалидизацией [3, 10]. Несмотря на длительную историю изучения псориаза, этиология и патогенез болезни окончательно не выяснены, что значительно затрудняет разработку оптимальных и эффективных методов терапии.

Исследования последних лет, посвященные динамике прогрессирования псориатического процесса, показали, что одним из важнейших факторов, определяющих патогенез этого заболевания, является несбалансированная васкуляризация (ангиогенез) [5, 9]. Выявлена прямая корреляционная связь степени пролиферативной активности клеток эпидермиса в псориатических папулах с выраженностью извилистости, дилатации сосудов и сопутствующей периваскулярной инфильтрацией [2], что характерно для локальной гипоксии в очаге поражения. Сосудистые нарушения появляются раньше эпидермальных и длительно сохраняются после лечения; более того, дермальные сосудистые изменения выявляются в клинически здоровой коже больных и их родственников первой степени родства. Одной важной и наименее изученной функцией эндотелия при псориазе является регуляция роста сосудов, осуществляемая с помощью ростовых факторов, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия.

Проблема ангиогенеза (образования новых

кровеносных сосудов в органе или ткани) сегодня является одной из актуальных в клинической медицине. Ангиогенез как многоклеточный феномен включает пролиферацию капиллярных эндотелиальных клеток, их инвазию в сосудистый матрикс и образование капиллярных трубок. В нормальных условиях ангиогенез – это сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в развитии, нормальном росте ткани, заживлении ран, репродуктивном цикле у женщин [5, 7]. Главным механизмом регуляции процессов ангиогенеза является высвобождение ангиогенных факторов; под их действием происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов [7, 11]. В здоровом организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов; при многих заболеваниях (эндометриоз, диабетическая ретинопатия, опухолевый рост) организм теряет контроль над поддержанием этого равновесия.

Одним из мощных промоторов ангиогенеза является васкулоэндотелиальный фактор роста (*VEGF*) – потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, микро- и макроvasкулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов; при этом транскрипция мРНК *VEGF* индуцируется различными факторами роста и цитокинами [5, 7]:

- фактором некроза опухоли (*TNF*) α ;
- интерлейкином (ИЛ) 1β ;
- инсулиноподобным фактором роста (*IGF*) II и т. д.

Исследования последних лет свидетельствуют, что *VEGF* признается **ключевым проангио-**

генным фактором, ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориазных бляшках [6, 11]. Имеются единичные работы, посвященные изучению ангиогенеза у больных псориазом [1, 4]. У детей с псориазом определено достоверное повышение уровня экспрессии *VEGF* и инсулиноподобного фактора роста I, зависящее от тяжести клинических проявлений [4]. У взрослых больных с экссудативной формой дерматоза выявлено увеличение содержания *VEGF* в сыворотке крови, установлена тесная корреляция между исходными величинами индекса *PASI* и концентрацией ключевого активатора ангиогенеза [1]. Важная роль ангиогенеза (как маркера эндотелиальной дисфункции) в развитии псориаза свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этого процесса у больных с различными клиническими проявлениями дерматоза.

Цель – исследовать уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) в сыворотке крови больных обычным псориазом.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 60 больных псориазом (32 мужчины и 28 женщин) в возрасте 19-64 лет. Клиническая картина кожного процесса соответствовала обычному псориазу и характеризовалась ограниченными (31,7 %) или распространенными (68,3 %) мелко- и крупнобляшечными высыпаниями, находящимися в прогрессирующей (56,7 %) и стационарной (43,3 %) стадиях. Индекс *PASI* у больных колебался от 7,8 до 23,6 баллов (в среднем – 14,6 ± 0,7 балла), составляя:

- при легкой форме псориаза ($n = 12$) – 8,46 ± 0,70 балла;
- при умеренной ($n = 33$) – 15,51 ± 0,74 балла;
- при тяжелой ($n = 12$) – 21,01 ± 1,17 балла.

В связи с данными литературы о зависимости уровня *VEGF* от гормонального баланса, больные обычным псориазом разделены на две группы:

- больные в возрасте до 45 лет ($n = 31$);
- больные старше 45 лет ($n = 29$).

Контрольные группы составили 25 практически здоровых лиц, из них 15 – в возрасте 20-32 лет и 10 – 45-57 лет.

Уровень *VEGF* в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ИФА-БЕСТ производства ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ).

Результаты исследования и их обсуждение.

Уровень *VEGF* в крови больных обычным псориазом варьировал от 158,87 до 864,41 пг/мл. Изучение содержания *VEGF* у больных в целом выявило достоверное увеличение (326,08 ± 34,29 пг/мл) по сравнению с уровнем этого фактора у практически здоровых лиц (62,59 ± 5,10 пг/мл, $p < 0,01$), который колебался от 36,57 пг/мл до 106,92 пг/мл.

Исследование содержания *VEGF* в сыворотке крови больных обеих групп:

- у больных в возрасте до 45 лет – 281,69 ± 23,41 пг/мл;

- у больных старше 45 лет – 382,34 ± 37,65 пг/мл, –

показало значительное его повышение относительно такого у лиц соответствующих контрольных групп (53,17 ± 4,22 пг/мл и 76,73 ± 6,18 пг/мл, $p < 0,01$). Степень изменения изучаемого показателя зависела от стадии и распространенности, тяжести псориаза.

Так у пациентов обеих возрастных групп в прогрессирующей стадии дерматоза уровень *VEGF* (соответственно, 346,53 ± 41,26 пг/мл и 409,81 ± 42,22 пг/мл) превышал в 1,6-1,7

раза аналогичный в стационарной стадии (220,41 ± 26,37 пг/мл и 237,19 ± 24,01 пг/мл, $p < 0,05$).

Уменьшение *VEGF* в стационарной стадии, вероятно, связано со снижением активности ангиогенеза в пораженной коже и остановкой роста псориазных высыпаний.

Обращает внимание повышение в 2,5-2,9 раза содержания *VEGF* в сыворотке крови пациентов обеих возрастных групп с тяжелой

степенью дерматоза (432,13 ± 50,48 пг/мл и 546,86 ± 52,16 пг/мл, $p < 0,01$) относительно аналогичного показателя при легкой степени

(180,81 ± 21,06 пг/мл и 191,10 ± 24,31 пг/мл). Результаты многофакторного статистического анализа связи клинических и лабораторных признаков свидетельствовали, что исходная величина *VEGF* достоверно связана с:

- возрастом больных;
- индексом *PASI*;
- частотой рецидивов;
- уровнем ИЛ 6;
- уровнем общего холестерина;
- уровнем холестерина низкой плотности.

VEGF – многофункциональный белок, выполняющий защитную роль в организме, а именно, обеспечение нарушенного кровоснабжения тканей при любом повреждении. Ак-

тивация рецепторов *VEGF* на клетках ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез и индуцирующих провоспалительные реакции. *VEGF* является мощным ангиогенным белком в различных экспериментальных системах, принимает участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях. Экспрессия *VEGF* реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, прогрессирование атеросклеротической бляшки и опухоли) [5, 7].

Некоторые исследователи считают, что псориаз является ангиогенез-зависимым заболеванием, т. к. активация *T*-лимфоцитов приводит к выраженному расширению кожных капилляров поврежденной кожи [8]. Основной особенностью ангиогенеза при псориазе является наличие усиленной пролиферации эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. Предполагают, что в поврежденной псориазом коже существует несколько механизмов индукции ангиогенеза и ряд ангиогенных факторов, которые могут действовать синергично. В настоящее время признано, что кератиноциты эпидермиса больных псориазом являются основным источником проангиогенных факторов (цитокинов) – ИЛ 1, 6, 8, *TNF α* , трансформирующего фактора роста β , *VEGF* [6].

Вовлечение ангиогенеза в развитие псориаза доказано открытием генного полиморфизма по отношению к *VEGF*. У пациентов с тяжелой формой псориаза отмечено нарушение системной регуляции *VEGF* из-за полиморфных вариантов рецепторов к *VEGF* в активированных кератиноцитах кожи [12]. Становится всё более очевидным, что *VEGF*-опосредуемая активация сосудистого эндотелия играет важную роль в патогенезе псориаза; полученные данные подтверждают, что индивидуальная «ангиогенная конституция» определяет восприимчивость к псориазу [9]. У мышей, экспрессирующих *VEGF* под влиянием кератиноцит-специфического промотора K14, описано спонтанное развитие воспалительного процесса в коже, сходное с псориазом по гистологическим проявлениям [11]:

- эпидермальная пролиферация;
- *T*-клеточная инфильтрация;
- усиление ангиогенеза .

Продукция *VEGF* и соответственно экспрессия рецепторов *VEGF* 1 и 2 увеличиваются в кератиноцитах эпидермиса при псориазическом поражении относительно неизменной кожи [6, 9]. Повышение уровня *VEGF* в плазме крови пациентов с псориазической эритродермией позволило предположить связь развития тяжелых форм заболевания не только с циркулирующими провоспалительными цитокинами, но и с этим фактором. Дальнейшие исследования выявили патологические уровни *VEGF* и протеинурию у пациентов с генерализованным пустулезным псориазом [8].

Полученные данные позволяют утверждать, что резкое повышение уровня *VEGF* (в 4,8-5,3 раза) имеет значение в патогенезе обычного псориаза – повышение содержания основного ростового ангиогенного фактора у больных псориазом, с одной стороны, связано с активной пролиферацией сосудов (ангиогенезом), с другой – свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Выяснение биохимических путей, ведущих к ангиопротерации, может раскрыть новые мишени для терапевтического воздействия при псориазе.

Выводы

1. У больных обычным псориазом нарушение функций сосудистого эндотелия (регуляции роста сосудов) характеризуется увеличением содержания в сыворотке крови *VEGF* по сравнению с показателем у лиц контрольных групп. Более существенное повышение уровня *VEGF* происходит в прогрессирующей стадии, при распространенном процессе, тяжелой степени и рецидивах дерматоза чаще одного раз в год.

2. Выявленные прямые корреляционные связи между *VEGF* и клиническими проявлениями (индекс *PASI*, стадия, распространенность, степень тяжести, рецидивы), некоторыми лабораторными показателями (ИЛ 6, холестерин липопротеинов низкой плотности) свидетельствуют о клинико-патогенетическом значении нарушений основного ангиогенного фактора при псориазе.

Перспективой дальнейших исследований является изучение механизмов ангиогенеза, что расширит представления о патогенезе заболевания и позволит выявить новые мишени патогенетической терапии псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазова Т. В. Особенности ангиогенеза больных экссудативной формой псориаза / Т. В. Айвазова, Н. Е. Кушлинский, Ю. Н. Перламутров // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3. – С. 8-11.
2. Ибрагимов О. Д. Патоморфологические показатели пролиферативной активности кожи у больных псориазом / О. Д. Ибрагимов // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2008. – № 4. – С. 87-92.
3. Коноваленко А. А. Особенности течения осложненных форм псориаза на современном этапе / А. А. Коноваленко // Медицинские новости. – 2009. – № 5. – С. 100-104.
4. Намазова Л. С. Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом / Л. С. Намазова, Л. П. Мазитова, Н. Н. Мурашкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 1. – С. 81-87.
5. Спринджук М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Т. IV, № 3. – С. 4-13.
6. Canavese M. Vascular endothelial growth factor and psoriasis pathogenesis: major culprit, treatment target, or possible biomarker? / M. Canavese, J. Schaube // Int. J. Clin. Rev. – 2011. – Vol. 7, No 5. – P. 112-115.
7. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine / P. Carmeliet // Nature medicine. – 2005. – Vol. 438, No 11. – P. 932-936.
8. Creamer D. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor / D. Creamer, M. Allen, R. Jagger // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138, No 6. – P. 791-796.
9. Detmar M. The roles of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis / M. Detmar // J. Dermatol. Sci. – 2000. – Vol. 24, suppl 1. – S78-S84.
10. Naldi I. The clinical spectrum of psoriasis / I. Naldi, D. Gambini // Clin. Dermatol. – 2007. – Vol. 25, No 9. – P. 510-518.
11. Teige I. Regulatory T cells control VEGF-dependent skin inflammation / I. Teige // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129, No 11. – P. 1437-1445.
12. Young H. S. Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) in psoriasis of early onset / H. S. Young, A. M. Summers, M. Bhushan // J. Invest. Dermatol. – 2004. – Vol. 122, No 9. – P. 209-215.

ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗУ: СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ

Болотна Л. А., Саріан О. І.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Розглянуто механізми фізіологічного та патологічного ангиогенезу, особливості ангиогенезу при псориазі. Наведено результати вивчення судинного ендотеліального фактора росту у 60 хворих на різні клінічні прояви звичайного псориазу, визначено роль судинного ендотеліального фактора росту в патогенезі захворювання.

Ключові слова: псориаз, патогенез, судинний ендотеліальний фактор росту

PATHOGENESIS OF PSORIASIS: VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR

Bolotna L. A., Sarian O. I.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine

The mechanisms of physiological and pathological angiogenesis, particularly angiogenesis in psoriasis are considered. The results of the study of vascular endothelial growth factor in 60 patients with different clinical manifestations of ordinary psoriasis are presented, the role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of the disease is determined.

Keywords: psoriasis, pathogenesis, vascular endothelial growth factor

Болотная Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины

Саріан Елена Игоревна – аспирант кафедры дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины
sarianelena@rambler.ru