

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Е.И. Саруан

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. *Представлены результаты определения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови больных обычным псориазом. Установлено, что степень повышения показателя зависит от стадии и распространенности процесса, наличия сопутствующей (кардиоваскулярной) патологии, нарушений липидного обмена.*

Ключевые слова: *псориаз, сосудистый эндотелиальный фактор роста, липидный обмен.*

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз остается одной из важных проблем современной дерматовенерологии в связи со значительной распространенностью этого хронического рецидивирующего дерматоза, увеличением количества пациентов с тяжелыми формами заболевания, отсутствием исчерпывающих представлений о механизме развития болезни. Согласно современным представлениям, псориаз – это генетически детерминированный дерматоз мультифакториальной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [8, 9]. Эти процессы опосредуются главным образом активированными Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками, которые выделяют различные хемокины и цитокины – фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1β , 6, 8, 12, интерферон γ и т.д. [6, 7]. В современном учении о псориазе важная патогенетическая роль отводится хроническому воспалению,

которое наряду с иммунопатологической патогенетической «составляющей» (иммунопатологический характер воспаления) приводит или усиливает сосудистые и метаболические нарушения.

Ранее показано, что сосудистые изменения в коже возникают задолго до клинических проявлений заболевания, расстройства микроциркуляции являются одним из ведущих факторов в патогенезе псориаза [10]. Возможно, запуск псориазического процесса – это реализация изначально высокого пролиферативного потенциала в условиях гипоксического характера сосудистых изменений и низкого окислительно-восстановительного потенциала ткани [12]. Состояние микроциркуляции у больных псориазом, изученное методами электрофотоплетизмографии и конъюнктивальной биомикроскопии, выявило глубокие нарушения микроциркуляции, включающие пери-, интра- и собственно васкулярные компоненты, коррелирующие с тяжестью клинической формы дерматоза. Причиной повышенного кровенаполнения сосудов в области кожи, пораженной псориазом, является замедление оттока [5].

Нарушение периферического кровообращения у ряда больных псориазом обусловлено гиперлипидемическим синдромом и атеросклерозом, что проявляется повышением концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3, 7].

Изучение механизмов формирования псориатической бляшки показало важную роль активной пролиферации поверхностных сосудов в очаге поражения [4]. Исследования последних лет, посвященные динамике прогрессирования псориатического процесса, подтвердили, что одним из важнейших факторов, определяющим патогенез заболевания, является несбалансированная васкуляризация (патологический ангиогенез) [16]. Основным регулятором роста сосудов является VEGF. Имеются единичные работы, посвященные изучению ангиогенеза у больных псориазом [1, 11, 13]. У больных с различными клиническими проявлениями обычного (вульгарного) псориаза указанные механизмы патогенеза практически не исследовались.

Целью исследования явилось определение уровня VEGF в сыворотке крови больных обычным псориазом, определение взаимосвязи выявленных нарушений с клиническими особенностями дерматоза и показателями липидного обмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 56 больных обычным (вульгарным) псориазом в возрасте 22-64 лет, из них 20 мужчин и 36 женщин. Средний возраст пациентов составил $46,4 \pm 2,3$ лет. Длительность заболевания псориазом колебалась от года до 18 лет, что в среднем составило $10,5 \pm 1,8$ лет. Генетическая предрасположенность к развитию псориаза в изучаемой группе пациентов была выявлена у 13 больных (23,2 %) на основании обнару-

жения этого заболевания у ближайших родственников. У значительной части обследуемых (67,8 %) отмечались многократные рецидивы в течение года – два, три и более раз, чаще в осенне-зимний период. При анализе сезонности клинических проявлений псориаза установлено преобладание зимнего типа болезни (89,3%). Кожный процесс у 44 (78,6 %) больных был в стадии прогрессирования, у 12 (21,4 %) - в стационарной стадии. Из сопутствующей патологии, наиболее часто выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (у 22 больных) и желудочно-кишечного тракта (у 8 пациентов) (соответственно в 39,3 % и 14,3 % случаев). Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у 32 (57,4 %) больных выявлено курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия. Частые стрессы, психоэмоциональное напряжение отмечают 53,6 % (30) больных.

Обследование пациентов включало общеклиническое исследование, дерматологический осмотр и оценку индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), определение биохимических параметров крови, в том числе липидного обмена, клинических лабораторных показателей крови и мочи. Концентрацию VEGF исследовали в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Образцы сыворотки крови забирали до лечения из локтевой вены с 8.00 до 9.00 утра натощак. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов при центрифугировании в течение 10 мин при 2500 g, алиquotировали и хранили при температуре -20°C до проведения исследования.

Больные псориазом разделены на две группы: до 45 лет ($n=21$) и более 45 лет ($n=25$) для выявления взаимосвязи VEGF с показателями липидного обмена, зависящими от гормональных возрастных изменений. Группу контроля составили 30 практически здоровых людей в возрасте от 21 до 65 лет.

Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью пакета прикладных

программ Statistica 5a (корпорация Statsoft, США). Определение значимости выявленных отличий между показателями проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У практически здоровых людей концентрация VEGF в сыворотке крови колебалась от 27,93 до 142,47 пг/мл (в среднем $68,50 \pm 6,11$ пг/мл) и достоверно ($p < 0,001$) отличалась от исходных уровней фактора роста у больных псориазом. У лиц контрольной группы до 45 лет содержание VEGF в сыворотке крови достоверно превышало значение у практически здоровых лиц в возрасте старше 45 лет (соответственно $54,23 \pm 5,16$ пг/мл и $87,03 \pm 8,35$ пг/мл, $p < 0,05$).

Уровень VEGF у больных обычным псориазом колебался от 147,3 до 1131,9 пг/мл, в среднем составил $318,41 \pm 45,32$ пг/мл. У 9 (16,1%) больных содержание VEGF в сыворотке крови не превышало 200 пг/мл, у 35 (62,5 %) больных оказалось в пределах от 200 до 400 пг/мл, у 12 (21,4 %) пациентов – увеличивалось более 400 пг/мл. У больных до 45 лет и более 45 лет установлено повышение содержания VEGF в сыворотке крови (соответственно $263,44 \pm 36,47$ пг/мл и $367,38 \pm 40,24$ пг/мл). Дисперсионный анализ позволил выявить достоверное повышение исходного уровня VEGF у больных обеих возрастных групп ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

Анализ изменений VEGF при различных клинических проявлениях дерматоза выявил более выраженное повышение содержания в прогрессирующую стадию по сравнению со стационарной стадией как у больных до 45 лет ($344,53 \pm 45,19$ пг/мл и $222,43 \pm 34,05$ пг/мл), так и старше 45 лет ($408,71 \pm 51,13$ и $238,23 \pm 34,63$ пг/мл). Отмечено, что степень изменения уровня сосудистого фактора

зависит от тяжести патологического процесса. Так, у пациентов до 45 лет уровень VEGF при легкой степени тяжести составил $179,79 \pm 24,61$ пг/мл, умеренной - $303,25 \pm 38,15$ пг/мл, тяжелой - $434,18 \pm 46,37$ пг/мл. Подобная динамика показателя выявлена и у больных в возрасте более 45 лет (соответственно при легкой степени тяжести - $190,02 \pm 21,35$ пг/мл, умеренной степени - $349,13 \pm 39,26$ пг/мл, тяжелой степени - $544,98 \pm 51,29$ пг/мл). Обращает внимание значительное повышение содержания VEGF при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных до 45 лет ($366,93 \pm 35,47$ пг/мл) и более 45 лет ($388,40 \pm 32,71$ пг/мл) относительно изменений у пациентов, не имеющих заболеваний сердца и сосудов (соответственно $271,11 \pm 28,32$ пг/мл и $317,94 \pm 30,16$ пг/мл, $p < 0,05$).

Исходная величина индекса PASI колебалась в пределах 9,5-54,3 и в среднем составила $39,3 \pm 1,8$ балла. Величина индекса PASI практически не отличалась в группах больных различного возраста. Выявлена тесная корреляция между концентрацией VEGF в сыворотке крови и исходными величинами индекса PASI. Частный коэффициент корреляции (с учетом возраста) между исходной величиной индекса PASI и исходным уровнем VEGF в сыворотке крови составил $r = 0,39$ ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют, что при высоких исходных величинах индекса PASI независимо от возраста пациентов выявляются и более высокие исходные уровни VEGF.

У больных вульгарным псориазом исследован липидный профиль крови. Уровень ХС колебался в пределах от 2,75 ммоль/л до 7,4 ммоль/л (у больных до 45 лет составил $5,40 \pm 1,16$ ммоль/л, более 45 лет - $6,87 \pm 0,93$ ммоль/л). Гиперхолестеринемия выявлена у пациентов обеих групп (соответственно в 38,1 % и 68% случаев). Содержание ХСЛПНП в сыворотке крови у больных псориазом колебалось от 1,49 до 4,5 ммоль/л (до 45 лет $3,65 \pm 0,69$ ммоль/л, более 45 лет - $4,75 \pm 0,83$ ммоль/л). У 18 (72,0 %) больных в возрасте более 45 лет уровень ХСЛПНП ока-

зался выше нормы. Значения ТГ варьировали от 0,5 ммоль/л до 4,6 ммоль/л, составили у лиц до 45 лет $1,82 \pm 0,35$ ммоль/л, после 45 лет - $2,12 \pm 0,46$ ммоль/л. При этом у 35 (62,5 %) пациентов выявлена гипертриглицеридемия. Содержание ЛПВП составило от 0,82 ммоль/л до 2,11 ммоль/л (до 45 лет - $1,28 \pm 0,22$ ммоль/л, более 45 лет - $1,17 \pm 0,14$ ммоль/л) и оказалось ниже нормативных значений у 29 (51,8 %) больных псориазом. Следует отметить, что значения ЛПНП, ТГ и ЛПВП имели достоверные различия с группой контроля у больных псориазом в возрасте более 45 лет ($p < 0,05$).

Проведенные исследования выявили значительное (в 4,2-4,9 раза) повышение содержания сосудистого фактора роста в сыворотке крови больных обычным псориазом с различными клиническими проявлениями в возрасте 22-65 лет. У 83,9 % больных уровень VEGF превышал 200 пг/мл. Степень изменения этого показателя зависела от стадии и распространенности дерматоза, наличия сопутствующей (кардиоваскулярной) патологии, нарушений липидного обмена. Уменьшение значения показателя в 1,5-1,7 раза отмечено в стационарной стадии по сравнению с прогрессивной и, вероятно, связано со снижением активности ангиогенеза в пораженной коже и остановкой роста псориазных высыпаний. Результаты многофакторного анализа связи анализируемых клинических и лабораторных признаков свидетельствовали, что исходная величина VEGF достоверно связана с возрастом больных, индексом PASI, наличием сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем ХСЛПНП и ТГ ($p = 0,02$, $p = 0,03$, $p = 0,04$, $p = 0,04$, $p = 0,02$ соответственно).

Увеличение содержания основного ростового ангиогенного фактора в сыворотке крови больных псориазом, с одной стороны, свидетельствует об активной пролиферации сосудов, с другой – об эндотелиальной дисфункции, которая может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных

биологически активных веществ. В литературе имеются немногочисленные сведения о функциональном состоянии эндотелия сосудов при псориазе: повышение активности фактора Виллебранда, эндотелина I, снижение биодоступности NO и высокий уровень его инактивации [2, 7]. Повреждения эндотелия могут быть итогом действия различных факторов, в том числе повышенного содержания гомоцистеина, резистентности к инсулину и т.д. Нарушения липидного обмена (повышение уровня ЛПНП, ТГ), выявленные нами у большинства больных псориазом в возрасте более 45 лет, также могут способствовать или усиливать повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции.

VEGF признается ключевым проангиогенным фактором, ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориазных бляшках [14, 15, 16, 17]. Вовлечение ангиогенеза в развитие псориаза доказано с 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 [17]. Показано, что сывороточные уровни VEGF рецептора 1 у больных бляшечным псориазом значительно превышают значения в контрольной группе и коррелируют с индексом PASI [13]. Изучение и оценка состояния ангиогенеза у детей с псориазом, у больных экссудативной формой дерматоза, выявили достоверное повышение уровня экспрессии VEGF и инсулиноподобного фактора роста I, при этом повышение инсулиноподобного фактора роста II во всех возрастных группах было недостоверным [1, 11]. Выявленное в наших исследованиях достоверное повышение исходных уровней ключевого активатора ангиогенеза - VEGF в сыворотке крови больных свидетельствует о значимой роли процесса неоангиогенеза в патогенетических механизмах обычного псориаза и необходимости дальнейшего изучения этого процесса.

ВЫВОДЫ

1. Содержание VEGF в крови больных обычным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии дерматоза достоверно выше, чем у практически здоровых лиц соответствующего возраста.

2. Высокие уровни VEGF в сыворотке крови у пациентов с псориазом положительно коррелируют с тяжестью процесса, индексом PASI, содержанием ХСЛПНП.

3. Повышенное содержание VEGF и нарушения липидного обмена свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции у больных обычным псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазова Т.В. Клиническое значение фактора роста эндотелия и его растворимого рецептора 2 типа у больных эксудативной формой псориаза // Автореф. ... к.м.н.: 14.00.11. - М., 2008. – 18 с.

2. Беловол А.Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2010. - № 1 (36). – С. 17-21.

3. Бутов Ю. С., Хрусталева Е. А., Федорова Е. Г. и др. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом (сообщение I) // Рос. журн. кожн. вен. болезн. - 1999. - № 2. - С. 11- 16.

4. Довжанский С.Н. Некоторые аспекты патогенеза псориаза // Вестн. дерматол. венерол. – 1980. - № 10. – С. 23-26.

5. Загртдинова Р.М. Сосудистые нарушения у больных псориазом, возможности их коррекции // Рос. журн. кожн. вен. болезн. - 2006. - № 3.- С.19-23.

6. Каленська О.В., Каленська Л.В., Курик О.Г. Псоріаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2009. - № 3. – С. 5-9.

7. Кауд Д. Особенности эндотоксин- и липофлавонозависимой лимфоидной регуляции синтеза цитокинов IL-1b, IL-4 и TNF α эндотелиальными клетками сосудов у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом // Дерматол. венерол. - 2008. - № 1. - С. 34-39.

8. Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А. Особенности клинического течения и диагностики артропатического псориаза // Клінічна імунологія. Алергологія Інфектологія. – 2009. - № 1. – С. 59-63.

9. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.

10. Мордовцев В.Н., Старков И.В. Псориаз: электронно-микроскопические, вирусологические, молекулярно-биологические исследования // Вестн. дерматол. венерол. – 1987. - № 7. – С.74-78.

11. Намазова Л.С., Мазитова Л.П., Мурашкин Н.Н. Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом // Вестн. дерматол. венерол. - 2009. - № 1. – С. 81-87.

12. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза // Вестн. дерматол. венерол. - 1998. - № 3. - С. 49-52.

13. Creamer D., Allen M., Jaggard R., Stevens R., Bicknell R., Barker J. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor // Arch. Dermatol. – 2002. - Vol. 138, № 6. – P. 791-796.

14. Flisiak I., Zaniwski P., Rogalska-Taranta M., Chodyncka B. Effect of psoriasis therapy on VEGF and its soluble receptors serum concentrations // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2011. - № 3. – P. 42-47.

15. Liang H., Fan X., Liang F. Effects of methotrexate on serum expression of MMP-9 and VEGF in patients with psoriasis vulgaris // Pract. Pharm. Clin. Rem. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 234-237.

16. Mohammad N.S., Elsayed N., Bassiouny R. Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesion of psoriasis. A new target therapy // JMRI. – 2008. – Vol. 29, № 2. - P. 81-86.

17. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M. Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) in psoriasis of early onset // J. Invest. Dermatol. – 2004. – Vol. 122, № 9. – P. 209-215.

**СУДИННИЙ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ
ФАКТОР РОСТУ
У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ**

O.I. Sarian

Резюме. Представлено результати визначення рівня судинного ендотеліального фактора росту у сироватці крові хворих на звичайний псоріаз. Встановлено, що ступінь збільшення показника залежить від стадії та поширеності процесу, наявності супутньої (кардіоваскулярної) патології, порушень ліпідного обміну.

Ключові слова: псоріаз, судинний ендотеліальний фактор росту, ліпідний обмін.

**VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR IN PATIENTS
WITH PSORIASIS**

E.I. Sarian

Resume. Presents the results of determining the level of vascular endothelial growth factor in serum of patients with ordinary psoriasis. Established that the degree of increase in the indicator depends on the stage and the extent of the process, the presence of underlying (cardiovascular) disease, disorders of lipid metabolism.

Keywords: psoriasis, vascular endothelial growth factor, lipid metabolism.