

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЕГО РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА 2-ГО ТИПА У БОЛЬНЫХ ЭКССУДАТИВНОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА

Ю. Перламуртов, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Айвазова, кандидат медицинских наук
 Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
E-mail: aivazova_tatyana@mail.ru

Рассмотрены сведения о патогенезе псориаза, особенности ангиогенеза у больных псориазом. Определено исходное содержание свободного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), его растворимого рецептора 2-го типа (sVEGF-R2) в сыворотке крови у больных экссудативной формой псориаза и у практически здоровых людей (группа контроля). Проведен корреляционный анализ связи между исходным содержанием показателей EGF, sVEGF-R2 в сыворотке крови больных экссудативной формой псориаза, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), возрастом пациентов, а также соотношением VEGF/sVEGF-R2.

Ключевые слова: дерматология, псориаз, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Псориаз — один из наиболее распространенных хронических и часто рецидивирующих дерматозов. Заболевание рассматривается как тяжелый эритематозно-сквамозный дерматоз мультифакториальной природы, в развитии которого доминируют генетические факторы. Псориаз характеризуется гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермальных кератиноцитов, изменением иммунного гомеостаза кожи с образованием цитокинов, индуцирующих воспалительную реакцию дермы, стадийным течением и нередко — патологическими изменениями в различных органах и системах [1–3]. Несмотря на то, что впервые данное заболевание описано более 2 тыс. лет назад, его этиология и патогенез до конца не изучены. Актуальность проблемы обусловлена не только высоким удельным весом дерматоза (12–15%) среди других болезней кожи, но и учащением случаев тяжелых форм псориаза, нередко приводящих к инвалидизации, в частности — псориагического полиартрита, псориагической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза, распространенного бляшечного псориаза. Учащаются случаи неэффективности лечения, сокращаются сроки ремиссии, заболевание приобретает затяжной, резистентный к терапии характер [4, 5].

В последние годы много внимания уделяется одному из фундаментальных направлений в изучении псориаза — исследованию молекулярных механизмов, связанных с возникновением основных патологических признаков очага поражения кожи. Среди них следует особо выделить пролиферацию эпи-

дермиса, увеличение числа митозов, дилатацию и пролиферацию поверхностных сосудов, лейкоцитарную инфильтрацию очага поражения [6, 7].

Существует представление о псориазе как патологии, сопровождающейся дилатацией и активной пролиферацией поверхностных сосудов в очаге поражения, что позволяет предположить локальное высвобождение активаторов ангиогенеза [8, 9]. Известно, что среди ангиогенных цитокинов особое место занимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который связывается с эндотелиальными клетками и стимулирует их пролиферацию. Считают, что VEGF — один из ключевых активаторов неоангиогенеза и что именно он является специфическим медиатором, обеспечивающим повышенную проницаемость сосудов при атеросклерозе, псориазе, коллагеновых заболеваниях и опухолях. VEGF — активный митоген для микро- и макроваскулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов; свой эффект он осуществляет в синергизме с фактором роста фибробластов-2 [10, 11]. VEGF — гомодимерный, сильно гликированный белок с молекулярной массой 46–48 кДа, существующий в 5 изоформах, имеющих сходную биологическую активность, но существенно различающихся по биологической доступности [12, 13]. Основные растворимые формы VEGF — молекулы размером 121 и 165 аминокислотных остатков, они же представляют собой и основные биологически активные формы VEGF [14].

Транскрипция мРНК VEGF индуцируется различными факторами роста и цитокинами, включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF), EGF, фактор некроза опухоли- α , трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1), интерлейкин (ИЛ)1 β , IGF-II [15].

На поверхности эндотелиальных клеток имеются 3 рецептора для VEGF, являющихся типичными рецепторными тирозинкиназами. Передача сигнала от рецепторов VEGF осуществляется по классическому сигнальному пути, характерному для большинства рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью. Биологическое действие VEGF осуществляется после его взаимодействия с собственными высокоаффинными рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток [16, 17].

Большой интерес исследователей привлекает изучение продукции растворимых форм рецепторов VEGF, в частности sVEGF-R1 и sVEGF-R2, которые являются ингибиторами трансдукции VEGF-опосредованного сигнала, так как ограничивают секрецию VEGF в различных эпителиальных и стромальных клетках. Исследования в этой области только начинают активироваться, а при псориазе представлены единичными публикациями.

Цель настоящей работы — сравнить содержание VEGF и его растворимого рецептора 2-го типа (sVEGF-R2) в сыворотке крови здоровых людей и больных экссудативной формой псориаза для оценки их взаимосвязи с клиническим течением заболевания.

В исследование были включены 50 больных экссудативной формой псориаза в возрасте от 16 до 76 лет (средний возраст — 48,5 года); 20 (40%) пациентам было от 16 до 30 лет, 8 (16%) — от 31 до 50 и 22 (44%) — более 50 лет. У 48 (96%) больных была прогрессирующая стадия заболевания, у 2 (4%) — стационарная. Длительность заболевания колебалась от 1 мес до 50 лет (в среднем — $18,6 \pm 3,7$ года), частота обострений — от 1 раза в 5–10 лет до 2–3 раз ежегодно, при этом наиболее часто — у 35 (70%) из 50 больных обострения были ежегодными, у 9 (18%) — до 2–3 раз в год, у 6 (12%) — не чаще 1 раза в 3 года.

Таблица 1
Статистические характеристики содержания VEGF в сыворотке крови больных экссудативной формой псориаза и в контроле

Группы	Число наблюдений	Средний возраст больных, годы	Средний уровень VEGF (исходно), пг/мл	Пределы колебания VEGF, пг/мл	Медиана VEGF, пг/мл
Контроль	30	41,3	121,8	38,0–259,0	111,8
Больные	50	48,5	402,7	63,5–2340,9	293,0

Группу контроля составили 30 практически здоровых людей от 20 до 71 лет.

Концентрацию VEGF и sVEGF-R2 определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для оценки степени выраженности патологического кожного процесса у больных использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

В группе 30 практически здоровых лиц (контроль) концентрация VEGF в сыворотке крови колебалась от 38 до 259 пг/мл (в среднем – 121,8 пг/мл) и достоверно ($p < 0,001$) отличалась от исходного у больных экссудативной формой псориаза. Содержание VEGF в сыворотке крови больных экссудативной формой псориаза колебалось в широких пределах – от 63,5 до 2340,9 пг/мл (в среднем – 402,7 пг/мл); табл. 1.

Следует отметить, что значения свободного VEGF в сыворотке крови до 200 пг/мл обнаружены у 14 (28%) пациентов; у 12 (24%) больных этот показатель находился в пределах от 200 до 300 пг/мл, у 11 (22%) – от 300 до 500 пг/мл и у 13 (26%) – ≥ 500 пг/мл.

Содержание VEGF в сыворотке крови больных было минимальным у 6 пациентов с обострением болезни не чаще 1 раза в 3 года, незначительно выше – у 35 пациентов с ежегодным обострением и в 3,5 выше – у 9 пациентов с обострением псориаза 2–3 раза в год ($p = 0,2$). Дисперсионный анализ показал достоверное повышение исходного уровня VEGF у больных в возрасте старше 50 лет ($p = 0,046$); табл. 2.

Таблица 2
Статистические характеристики содержания VEGF в сыворотке крови у больных разных возрастных групп

Возраст, годы	Средний уровень VEGF (исходно), пг/мл	Пределы колебания VEGF	Медиана VEGF
До 50; n=21	303,8	63,5–767,6	293
Старше 50; n=29	474,4	114,7–2340,8	357,9

Таблица 3
Индекс PASI с учетом клинических факторов у больных экссудативной формой псориаза

Фактор	Средние значения индекса PASI (исходно)
Возраст, годы: до 50; n=23 старше 50; n=27	47,5 38,6
Длительность заболевания, годы: <10; n=23 ≥ 10 ; n=27	42,4 42,7
Частота обострений в год: >1; n=9 1; n=35 <1; n=6	46,4 40,2 53,7

Исходный индекс охвата и тяжести псориаза PASI, определенный у 50 больных псориазом, колебался в пределах 20,5 и 61,3 (в среднем – $47,1 \pm 1,8$). Многофакторный анализ связи анализируемых нами клинических признаков с величиной PASI показал, что исходный PASI был достоверно связан с возрастом больных и частотой обострения заболевания (соответственно $p = 0,02$ и $p = 0,03$). У пациентов с частотой обострений < 1 раза в год PASI

до лечения был достоверно выше, чем у больных с экссудативной формой псориаза, но с ежегодными обострениями. Обнаружено, что в группе больных старше 50 лет PASI был достоверно ниже, чем у пациентов в возрасте до 50 лет.

Выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость между исходным PASI и возрастом больных ($r = -0,34$; $p = 0,023$). При этом значительно меньшие исходные значения PASI (< 40) выявлены у 52,9% больных старше 50 лет и у 23,5% пациентов до 50 лет (табл. 3).

Кроме того, у 50 больных экссудативной формой псориаза выявлена тесная корреляционная зависимость между исходными показателями PASI и концентрацией VEGF в сыворотке крови. Частный коэффициент корреляции (с учетом возраста) между исходным индексом PASI и исходным уровнем VEGF в сыворотке крови: $r = 0,39$; $p = 0,008$.

Эти данные показывают, что при высоких исходных значениях PASI независимо от возраста пациентов выявляются и более высокие исходные значения ключевого активатора ангиогенеза VEGF.

Следует отметить, что у больных псориазом в возрасте до 50 лет зависимость между исходным показателем PASI и исходным содержанием VEGF в сыворотке крови носила выражено линейный характер ($r = 0,73$; $p = 0,001$).

В то же время в группе пациентов в возрасте старше 50 лет указанная зависимость ослабевала ($r = 0,29$; $p = 0,16$).

Обнаружено, что в группе больных псориазом моложе 50 лет исходное содержание свободного VEGF в сыворотке крови было пропорционально исходному показателю PASI. Однако такая закономерность была характерна только для $\frac{2}{3}$ пациентов в возрасте ≥ 50 лет, а у $\frac{1}{3}$ пациентов этого возраста значения VEGF не были связаны с PASI.

Следует отметить достоверную прямую зависимость между исходным PASI и исходным содержанием VEGF у пациентов с высокой частотой обострений дерматоза (до 3 раз в год; $r = 0,92$; $p = 0,01$).

Эти данные показывают, что исходный уровень VEGF в сыворотке крови был прямо пропорционален показателю PASI у больных экссудативной формой псориаза в возрасте моложе 50 лет и при более частых обострениях.

Содержание sVEGF-R2 в сыворотке крови больных экссудативной формой псориаза колебалось от 2,8 до 36,4 нг/мл (в среднем – 13,9 нг/мл; 95% доверительный интервал – ДИ – 12,6–15,2); медиана – 13,3 нг/мл.

У 35,5% пациентов значения показателей sVEGF-R2 лежали в узких пределах – от 12 до 14 нг/мл, поэтому в дальнейшем рассматривались 3 интервала: 1) до 12 нг/мл – у 25,8% больных; 2) от 12 до 14 нг/мл – у 35,5%; 3) > 14 нг/мл – у 36,5%.

В группе практически здоровых людей (контроль) среднее содержание sVEGF-R2 составило 13,0 нг/мл (95% ДИ – 9,2–16,7; медиана – 14,4 нг/мл) и достоверно не отличалось от такового в общей группе больных экссудативной формой псориаза ($p = 0,7$).

Дисперсионный анализ не выявил значимых различий в содержании sVEGF-R2 между группой больных и в контроле с учетом возраста ($p>0,05$).

В процессе исследования не обнаружено корреляционной зависимости между исходным содержанием sVEGF-R2 в сыворотке крови больных эксудативной формой псориаза и возрастом пациентов, а также между sVEGF-R2, свободным VEGF и PASI.

Однако в группе больных с исходным значением sVEGF-R2 до 12 нг/мл частота выявления повышенных уровней VEGF (>500 нг/мл) составила 28 (30,1%), снижаясь до значения 26 (28,0%) при sVEGF-R2 12–14 нг/мл и до 15 (16,1%) при sVEGF-R2 >15 нг/мл (см. рисунок).

Заметно чаще выявляли низкие значения sVEGF-R2 (<12 нг/мл) у пациентов с длительностью заболевания до 10 лет (44,7%), чем у лиц с более длительным течением болезни (8,3%; $p=0,01$).

При высоком исходном значении PASI (>50 баллов) медиана соотношения VEGF/sVEGF-R2 была достоверно выше, чем у больных с менее выраженными клиническими проявлениями дерматоза (<50 баллов), и составила соответственно 29,0 и 19,1.

Таким образом, анализ исходного содержания свободного VEGF и sVEGF-R2 в сыворотке крови больных эксудативной формой псориаза, а также оценка PASI выявили достоверное снижение исходного PASI у пациентов старше 50 лет. Исходное содержание VEGF в сыворотке крови больных эксудативной формой псориаза было достоверно выше, чем в контроле, а уровни sVEGF-R2 у больных и лиц контрольной группы не различались. У пациентов моложе 50 лет и при более частых обострениях исходное содержание VEGF в сыворотке крови было прямо пропорционально исходному PASI. У больных старше 50 лет концентрация VEGF >500 пг/мл выявлялась достоверно чаще — в ≥ 2 раза. Низкие уровни sVEGF-R2 (до 12 нг/мл) достоверно чаще определялись у больных с длительностью заболевания до 10 лет. Значения VEGF >500 пг/мл в 1,8 раза чаще выявляли при минимальных уровнях его рецептора (до 12 нг/мл).

Полученные данные свидетельствуют о том, что исходное содержание ключевого активатора ангиогенеза VEGF в сыворотке крови больных эксудативной формой псориаза достоверно выше, чем в контроле. Выявлена также тесная корреляционная зависимость между исходными показателями PASI и концентрацией VEGF в сыворотке крови. Сказанное позволяет предположить, что повышение уровня VEGF — одно из

важных звеньев патогенеза псориаза, а элевация sVEGF-R2 в сыворотке крови способствует подавлению процессов неоангиогенеза у больных эксудативной формой псориаза.

Изучение данной проблемы позволит выделить больных псориазом, отличающихся по продукции VEGF и его рецепторов, в частности sVEGF-R2, разработать критерии эффективности лечения с учетом содержания VEGF и sVEGF-R2 в сыворотке крови, а также определить возможности использования новых препаратов, влияющих на продукцию VEGF в очагах поражения для разработки новых патогенетических методов терапии с применением лекарственных средств, влияющих на процессы ангиогенеза и увеличения ремиссии.

Литература

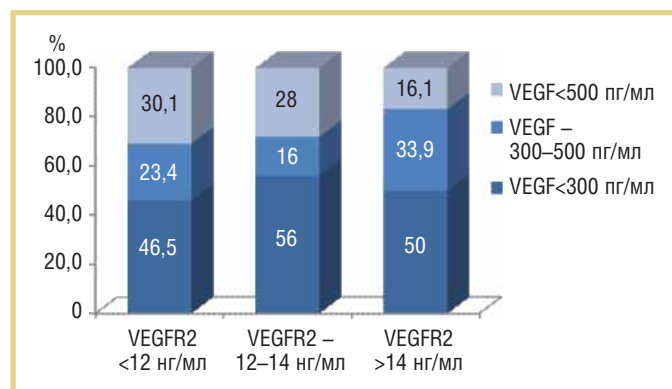
1. Бакстон П.К. Дерматология / М.: Издательство БИНОМ, 2006; с. 18–28.
2. Weigle N., McBane S. Psoriasis // Am. Fam. Physician. – 2013; 87 (9): 626–33.
3. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // РМЖ. – 2015; 9: 483.
4. Хэбиф Т. Кожные болезни: Диагностика и лечение / М.: МЕДпресс-информ, 2007; с. 114–23.
5. Толмачева Н.В., Анисимова А.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза // Фунд. исслед. – 2015; 1–10: 2118–21.
6. Маттоцци К., Салви М., Д’Элиро С. и др. Роль регуляторных Т-клеток в патогенезе псориаза: обзор литературы // РМЖ. – 2016; 10: 642–50.
7. Скрипкин Ю.К., Богущ П.Г., Круглова Л.С. и др. Новые возможности наружной терапии псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. – 2006; 3: 33–6.
8. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G. et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele // Nature. – 1996; 380: 435–9.
9. Risau W. et al. Platelet-derived growth factor is angiogenic in vivo // Growth factors. – 1997; 7: 261–6.
10. Shalaby F. et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Fik-1-deficient mice // Nature. – 1995; 376: 62–6.
11. Панков Ю.А. Гормоны – регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии // Биохимия. – 1998; 63 (12): 1600–15.
12. Ferrara N., Dans-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor // Endocrine Revs. – 1997; 18: 4–23.
13. Алиева С.К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; с. 12–20.
14. Ferrara N., Carver-Moore K., Chen H. et al. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene // Nature. – 1996; 380: 439–42.
15. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002; 133 (6): 604–12.
16. Hyder S., Murthy L., Stancel G. Progesterone Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Breast Cancer Cells // Cancer Res. – 1998; 58 (3): 392–5.
17. Reynolds K., Farzaneh F., Collins W. et al. Association of ovarian malignancy with expression of platelet-derived endothelial cell growth factor // J. Natl Cancer Inst. – 1994; 86: 1234–8.

ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS SOLUBLE RECEPTOR TYPE 2 IN PATIENTS WITH EXUDATIVE PSORIASIS

Professor Yu. Perlamutrov, MD; T. Aivazova, Candidate of Medical Sciences
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper considers information on the pathogenesis of psoriasis, the specific features of angiogenesis in patients with psoriasis. The baseline serum levels of free vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor type 2 (sVEGF-R2) were determined in patients with exudative psoriasis and in apparently healthy individuals (a control group). A correlation analysis was carried out to assess an association between the baseline levels of VEGF, sVEGF-R2 in the serum of patients with exudative psoriasis, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), patient age, and a VEGF/sVEGF-R2 ratio.

Key words: dermatology, psoriasis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, soluble vascular endothelial growth factor receptor.



Частота выявления исходных повышенных значений VEGF при разном содержании sVEGF-R2