



Брынина А.В., Маркевич Е.Б., Хворик Д.Ф. ✉

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Роль маркеров ангиогенеза в патогенезе псориаза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: формирование концепции исследования, сбор и анализ данных отечественных и зарубежных литературных источников, написание рукописи – Брынина А.В., Маркевич Е.Б.; написание и редактирование рукописи – Брынина А.В., Хворик Д.Ф.

Подана: 07.04.2023

Принята: 19.06.2023

Контакты: chvorik@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить содержание маркеров ангиогенеза в сыворотке крови у пациентов с псориазом и определить их взаимосвязь с формой и стадией дерматоза.

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Результаты. Проведен анализ уровня маркеров активации эндотелия в сыворотке крови: медиана содержания sVCAM нг/мл и VEGF пг/мл у обследованных пациентов с псориазом составила 139,8 нг/мл (112; 227,9) и 87,1 пг/мл (50,9; 166,7) соответственно. При сравнительной оценке содержания sVCAM-1 и VEGF в сыворотке крови в зависимости от формы и стадии псориаза достоверных различий не установлено. При расчете коэффициента корреляции Спирмена были получены следующие данные: выявлена умеренная корреляция между содержанием VEGF пг/мл и ДИКЖ ($r=0,35$), а также корреляция между содержанием sVCAM нг/мл и значениями индексов PASI и ДИКЖ ($r=0,57$ и $0,41$ соответственно).

Заключение. Маркеры активации эндотелия играют значимую роль в патогенезе псориаза, достоверных различий в зависимости от стадии и формы заболевания установлено не было, однако выявлены умеренно значимые корреляции между содержанием маркеров ангиогенеза и индексом PASI, а также дерматологическим индексом качества жизни.

Ключевые слова: псориаз, VEGF, sVCAM-1, ангиогенез

Anastassia V. Brynina, Alena B. Markevich, Dzmitry F. Khvorik ✉
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Markers of Angiogenesis in Patients with Psoriasis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: formation of the research concept, collection and analysis of data from domestic and foreign literature sources, writing the manuscript – A. Brynina, E. Markevich; writing and editing the manuscript – A. Brynina, D. Khvorik.

Submitted: 07.04.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: chvorik@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the content of angiogenesis markers in the blood serum of patients with psoriasis and determine their relationship with the form and stage of dermatosis.

Materials and methods. The study involved 90 patients who were treated at the Grodno Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary.

Results. The level of markers of endothelial activation in blood serum was analyzed: the median content of sVCAM ng/ml and VEGF pg/ml in examined patients with psoriasis was 139.8 ng/ml (112; 227.9) and 87.1 pg/ml (50.9; 166.7), respectively. When comparing the content of sVCAM-1 and VEGF in blood serum, depending on the form and stage of psoriasis, no significant differences were found. When calculating the Spearman correlation coefficient, the following data were obtained: a moderate correlation was found between the content of VEGF pg/ml and dermatological quality of life index ($r=0.35$), as well as a correlation between the content of sVCAM ng/ml and the values of the PASI and dermatological quality of life index indices ($r=0.57$ and 0.41 , respectively).

Conclusion. Endothelial activation markers play a significant role in the pathogenesis of psoriasis, no significant differences depending on the stage and form of the disease were found, however, moderately significant correlations were found between the content of angiogenesis markers and the PASI index, as well as the dermatological quality of life index.

Keywords: psoriasis, VEGF, sVCAM-1, angiogenesis

■ ВВЕДЕНИЕ

Псориаз представляет собой хронический рецидивирующий воспалительный дерматоз с генетической основой, характеризующийся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки клеток эпидермиса, воспалительной реакцией в дерме, многочисленными биохимическими, иммунологическими, а также сосудистыми аномалиями [1].

В современном учении о псориазе широкое распространение получил вопрос рассмотрения данного дерматоза как «псориатической болезни» с поражением не только кожи, но также других органов и систем организма [2]. Полиорганность поражений при псориазе предполагает наличие взаимосвязи в некоторых патогенетических механизмах развития сочетанной патологии [3]. Ведущую роль в данных патофизиологических процессах играет повышение уровня маркеров активации

эндотелия, что в свою очередь ведет к развитию хронического системного воспалительного ответа, которое, наряду с иммунопатологической патогенетической составляющей, приводит к метаболическим и сосудистым нарушениям [4].

Сосудистый эндотелий наряду с нейрогенными и гормональными факторами активно участвует в регуляции сосудистой вазоконстрикции и вазодилатации, а также выполняет барьерную функцию, регулирует синтез и активность факторов пролиферации сосудов, про- и противовоспалительных цитокинов [5].

В патогенезе эндотелиальной дисфункции весомая роль отводится молекулам клеточной адгезии, которые, активируясь на ранних этапах, обуславливают развитие воспалительной реакции, повышение проницаемости, структурную дезорганизацию [6]. Растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1) относится к суперсемейству иммуноглобулинов, вырабатывается тканевыми макрофагами, дендритными клетками, фибробластами костной ткани, миоцитами и мышечными волокнами. Под действием sVCAM-1 происходит стойкая адгезия лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов к эндотелию через взаимодействие с лейкоцитарным «очень поздним антигеном-4» (VLA-4) [7]. Эндотелиоциты, в свою очередь, реагируют на повреждение повышенной продукцией адгезивных молекул, в том числе и VCAM-1, которая потенцирует адгезию лимфоцитов с интимой. Макрофаги в процессе адгезии к интиме активируют синтез провоспалительных цитокинов [8].

В «здоровом» организме существует баланс между активаторами и ингибиторами роста новых кровеносных сосудов. При ряде заболеваний организм теряет способность контролировать поддержание данного равновесия [9].

Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) представляет собой гликопротеин, увеличивающий сосудистую проницаемость, селективно оказывающий митогенный эффект на эндотелиоциты, кроме того, он выступает наиболее сильным индуктором ангиогенеза [9]. В норме VEGF определяется в тканях в незначительном количестве, продуцируется разными типами клеток – макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, кератиноцитами [10]. VEGF считается митогеном для эпителиальных клеток сосудов, для микро- и макроваскулярных клеток кровеносных и лимфатических сосудов, участвуя в процессах неоваскуляризации. Исследования последних лет свидетельствуют, что VEGF играет важную роль в патогенезе псориаза и признается ответственным за образование новых кровеносных сосудов в псориазных бляшках, выступая посредником между ангиогенезом и воспалением [9]. У пациентов с тяжелым течением псориаза установлено нарушение системной регуляции VEGF [11]. Гиперпродукция VEGF и, соответственно, экспрессия рецепторов VEGF 1 увеличивается в кератиноцитах эпидермиса при псориазном поражении относительно неизменной кожи [12]. Таким образом, VEGF-опосредуемая активация сосудистого эндотелия играет важную роль в патогенезе псориаза.

В последнее время многие исследования, посвященные проблеме прогрессирования псориазного процесса, показали определяющую роль нарушений функциональной активности эндотелия в патогенезе дерматоза, что считают одним из важнейших факторов его прогрессирования [9]. Была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между дилатацией кожных сосудов, периваскулярной инфильтрацией и степенью пролиферативной активности клеток эпидермиса в типичных

псориатических высыпаниях [13]. Дермальные сосудистые изменения появляются до развития клинической картины псориаза в виде развития аномально ориентированных и расширенных капилляров сосочкового слоя дермы, а также определяются в видимо здоровой коже не только у пациентов, но и у их родственников первой степени родства. Кроме того, изменения со стороны сосудов сохраняются в течение длительного времени после курса лечения: происходит восстановление эпидермальных изменений, в дерме сохраняется воспалительный процесс [14].

По результатам исследования, проведенного Мавровым Г.И. и соавт. (2012 г.), у 84% пациентов с псориазом было доказано повышение более чем в 3 раза содержания VEGF в сыворотке крови по сравнению с контролем [15]. Его содержание у пациентов с вульгарным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии дерматоза было достоверно выше, чем у здоровых лиц [16]. При проведении многофакторного анализа авторами выявлены положительные корреляционные связи анализируемых клинических и лабораторных показателей, что свидетельствует о связи первоначального уровня VEGF с индексом распространенности и тяжести течения псориаза (PASI), уровнем холестерина низкой плотности и триглицеридов. Повышенное содержание VEGF на фоне нарушения липидного обмена свидетельствует об эндотелиальной дисфункции у пациентов с псориазом [15, 16].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных проводился с использованием анкеты, разработанной в соответствии с целью исследования. Обследование пациентов проводилось по единой схеме, включающей наличие жалоб и анамнестических данных, оценку общего и дерматологического статуса, согласно действующему клиническому протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Для клинической диагностики псориаза определяли «псориатическую триаду», устанавливали стадию заболевания, проводили осмотр ногтевых пластин, волосистой части головы, слизистых оболочек, производили подсчет индексов PASI и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Было обследовано 90 пациентов, наблюдавшихся в государственном учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический кожно-венерологический диспансер» с диагнозом «псориаз».

Полученные цифровые данные обработаны с использованием лицензионных версий программ Statistica 10.0. Результаты количественных данных представлены в виде медианы и значений 25 и 75% процентиля.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 90 обследуемых, участвовавших в исследовании, 74,4% приходилось на мужчин (67 пациентов) и 25,6% – на женщин (23 пациента). Возраст пациентов варьировал от 40 до 65 лет, и его медианное значение составило 54 года при значениях 25 и 75 квартилей 51 и 59 соответственно.

При оценке отдельных кожных симптомов при псориазе наиболее часто у обследуемых пациентов встречались: «псориатическая триада» – у 67 (74,4%) обследованных, «дежурные бляшки» – у 66 (73,3%), зуд кожи – у 56 (62,2%), поражение себорейных зон – у 54 (60,0%), эксфолиации – у 52 (57,8%), поражение волосистой части головы – у 46 (51,1%), симптом Кебнера – у 45 (50,0%) и т. д. (табл. 1).

Таблица 1
Частота встречаемости отдельных кожных симптомов с учетом нескольких симптомов одновременно у обследуемых пациентов (абс. и %)
Table 1
The frequency of occurrence of individual skin symptoms, taking into account several symptoms simultaneously in the examined patients (abs. and %)

Симптомы	Псориаз (n=45)	
	абс.	%
Зуд кожи	56	62,2
Жжение в области высыпаний	39	43,3
Болезненность в области высыпаний	31	34,4
Парестезии кожи	22	24,4
Поражение крупных складок	36	40,0
Поражение себорейных зон	54	60,0
«Дежурные бляшки»	66	73,3
Поражение ладоней и подошв	41	45,6
Поражение волосистой части головы	46	51,1
«Псориатическая триада»	67	74,4
Симптом Пильнова	48	53,3
Симптом Кебнера	45	50,0
Экскориации	52	57,8
Выраженное шелушение волосистой части головы	43	47,8
«Псориатическая корона»	32	35,6

Следующим этапом исследования было установление преобладающей клинической формы, стадии и степени тяжести псориаза. Среди всех обследуемых пациентов у 50 (55,6%) диагностирован экссудативный псориаз, у 40 (44,4%) вульгарный. У большинства пациентов преобладала прогрессирующая стадия заболевания, она была диагностирована у 72 из 90 пациентов (в 80% случаев).

Оценку степени тяжести кожного процесса проводили по значению индекса PASI, который варьировал от 31 до 62 баллов, и медиана составила 42 балла при значениях 25 и 75 квартилей 38 и 47 соответственно.

Среди симптомов поражения ногтевых пластин при псориазе чаще встречались симптом Готтрона (41,1%) и паронихии (45,6%) (табл. 2).

Таблица 2
Частота (абс. и %) отдельных симптомов поражения ногтевых пластинок у пациентов с псориазом с учетом нескольких симптомов одновременно
Table 2
Frequency (abs. and %) of individual symptoms of nail plate lesions in patients with psoriasis, taking into account several symptoms at the same time

Симптомы	Частота (абс. и %)	
	абс.	%
Симптом Геллера	29	32,2
Симптом Готтрона	37	41,1
Онихолизис	31	34,4
Онихогрифоз	26	28,9
Паронихии	41	45,6

Таблица 3
Степень снижения качества жизни обследованных пациентов (абс. и %)
Table 3
The degree of decrease in the quality of life of the examined patients (abs. and %)

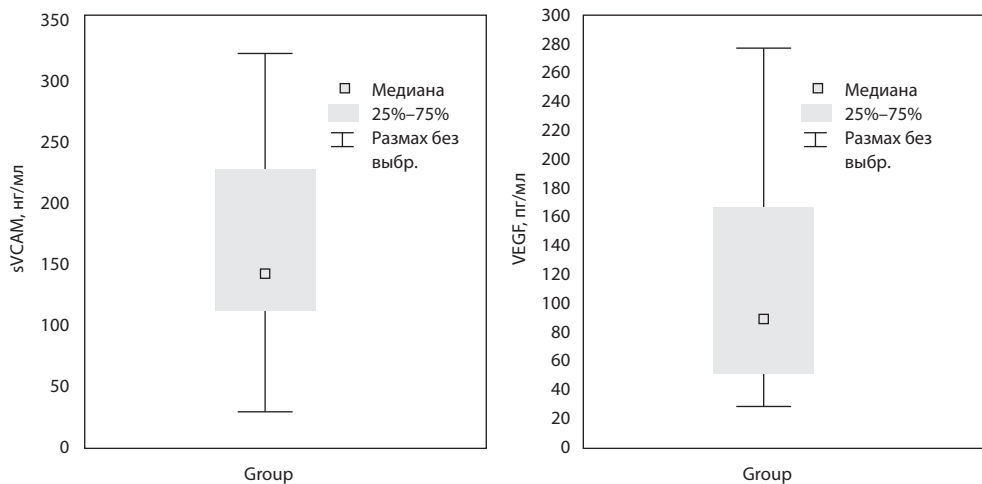
Сумма баллов, набранных по опроснику ДИКЖ	Абс.	%
0–1	0	0,0
2–5	2	2,2
6–10	27	30
11–20	43	47,8
21–30	18	20

Оценку качества жизни пациентов проводили по балльной системе согласно опроснику ДИКЖ [1]. Согласно данному опроснику интерпретировали результаты по сумме набранных баллов: 0–1 – заболевание не оказывает эффекта на жизнь пациента; 2–5 – небольшой эффект; 6–10 – умеренный эффект; 11–20 – очень сильный эффект; 21–30 – чрезвычайно сильный эффект на жизнь пациента. Среди обследованных пациентов 40% указали на «умеренное» снижение качества жизни (табл. 3).

Медиана содержания sVCAM нг/мл и VEGF пг/мл у обследованных пациентов с псориазом составила 139,8 нг/мл (112; 227,9) и 87,1 пг/мл (50,9; 166,7) соответственно (см. рисунок).

При сравнительной оценке содержания sVCAM-1 и VEGF в сыворотке крови в зависимости от формы и стадии псориаза достоверных различий не установлено (табл. 4).

При расчете коэффициента корреляции Спирмена были получены следующие данные: выявлена умеренная корреляция между содержанием VEGF пг/мл и ДИКЖ ($r=0,35$), а также корреляция между содержанием sVCAM нг/мл и значениями индекса PASI и ДИКЖ ($r=0,57$ и $0,41$ соответственно).



Содержание sVCAM нг/мл и VEGF пг/мл у обследованных пациентов
The content of sVCAM ng/ml and VEGF pg/ml in the examined patients

Таблица 4
Содержание sVCAM-1 и VEGF в сыворотке крови у пациентов с псориазом в зависимости от формы и стадии дерматоза
Table 4
The content of sVCAM-1 and VEGF in the blood serum of patients with psoriasis depending on the form and stages of dermatosis

Показатель, единицы измерения	Название групп, медиана, 25/75 квартили				p
Форма					
	вульгарный		экссудативный		
	обследованных (n)	значение (Me, 25/75 квартили)	обследованных (n)	значение (Me, 25/75 квартили)	
sVCAM-1, нг/мл	40	127,8 (103,3; 199,2)	50	187,5 (120,4; 235,4)	>0,05
VEGF, пг/мл	26	73,7 (47,2; 149,0)	28	93,1 (53,9; 206,8)	>0,05
Стадия					
	стационарная		прогрессирующая		
	обследованных (n)	значение (Me, 25/75 квартили)	обследованных (n)	значение (Me, 25/75 квартили)	
sVCAM-1, нг/мл	18	135,6 (107,4; 189,1)	72	121,5 (88,4; 149,3)	>0,05
VEGF, пг/мл	12	43,4 (28,6; 102,3)	42	55,02 (40,3; 102,8)	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных механизмов регуляции ангиогенеза является высвобождение ангиогенных факторов, а в роли одного из мощных промоторов ангиогенеза выступает VEGF. В результате активации на клетках рецепторов VEGF происходит включение ряда пострецепторных сигнальных каскадов, которые в свою очередь запускают процесс ангиогенеза и индуцируют провоспалительные реакции. При стимуляции цитокинов активируются молекулы адгезии (sVCAM-1) в эндотелии сосудов, что позволяет лейкоцитам трансмигрировать в ткани. Молекула sVCAM-1 поддерживает адгезию лимфоцитов, моноцитов, естественных клеток-киллеров, эозинофилов и базофилов посредством взаимодействия с VLA-4. Взаимодействие VCAM-1/VLA4 обеспечивает прочную адгезию циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов к эндотелию и может играть патофизиологическую роль как в иммунных реакциях, так и в эмиграции лейкоцитов в очаги воспаления. Повышенные уровни sVCAM-1 могут быть обнаружены при многих воспалительных заболеваниях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены прямые корреляционные связи между VEGF и клиническими проявлениями псориаза ($r=0,35$), что свидетельствует о важной клинико-патогенетической роли маркеров ангиогенеза в патогенезе псориазической болезни, а также косвенно подтверждается умеренно значимой корреляционной зависимостью между содержанием sVCAM в сыворотке крови и индексами PASI и ДИКЖ ($r=0,57$ и $0,41$ соответственно), несмотря на отсутствие достоверно значимых различий в зависимости от формы и стадии хронического дерматоза ($p>0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smirnova S., Smolnikova M. Immune pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Medical immunology*. 2014;16(2):127–138. doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-127-138. (in Russian)
2. Khamaganova I., Almazova A., Lebedeva G. Psoriasis epidemiology issues. *Clinical dermatology and venerology*. 2015;13(1):12–21. doi: 10.17116/klinderma2015112-16. (in Russian)
3. Onumah N., Kircik L. Psoriasis and its co-morbidities. *J. Drugs Dermatol*. 2012;11:5–10.
4. Zheng S., Zhang D., Wu H. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2017;41(1):110–117. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
5. Kaud D. Level of endothelin-1 activity in blood plasma in patients with psoriasis on the background of metabolic syndrome. *Dermatology and venerology*. 2013;2(60):27–33. (in Russian)
6. Baygildina A. Role of Adhesion Molecules Vcam-1 And Ve-Cadherin In Endothelium Dysfunction Development At Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):478–481. (in Russian)
7. Zohlnhufer D., Brand K., Schipek K. Adhesion of Monocyte Very Late Antigen-4 to Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Induces Interleukin-1 β -Dependent Expression of Interleukin-6 in Endothelial Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000;20:353–359. doi: 10.1161/01.atv.20.2.353.
8. Krasilnikova E., Nifontov E., Sergeeva E. Adhesion endothelial dysfunction and immune inflammatory factors in hypertensive patients with coronary heart disease: Effects of rosuvastatin. *Arterial hypertension*. 2009;15(3):268–274. (in Russian)
9. Buckland J. Psoriasis: anti-VEGF antibody therapy for psoriasis? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2010;119(6):45–48. doi: 10.1038/nrrheum.2010.8.
10. Kiseleva E., Krylov A., Starikova E. Vascular endothelial growth factor and immune system. *Advances in modern biology*. 2009;129(4):1–12. (in Russian)
11. Gusev D., Paltseva E., Potievsky B. Adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in various forms of coronary heart disease. *Cardiology*. 2009;2(2):11–14. (in Russian)
12. 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;23(2):234–237.
13. Ibragimov O. Pathomorphological indicators of proliferative activity of the skin in patients with psoriasis. *News of dermatovenereology and reproductive health*. 2008;4:87–92. (in Russian)
14. Valikhonov U., Pakirdinov A., Khamanova M. Assessment of the state of microcirculation in patients with psoriasis on the background of complex therapy. *News of dermatovenereology and reproductive health*. 2008;4:79–82. (in Russian)
15. Mavrov G., Sarian E. Angiogenesis in psoriasis. *Dermatology and Venereology*. 2012;2(56):36–43. (in Russian)
16. Sarian E. Vascular endothelial growth factor in patients with psoriasis. *Dermatology and venerology*. 2012;1(55):37–42. (in Russian)