

ПОКАЗАТЕЛИ МЕЛАТОНИНА И СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С НАРУШЕНИЯМИ СНА

А. А. ЛОПАНДИНА

КНП «Городской кожно-венерологический диспансер № 4» ХГС, Харьков, Украина

Представлены результаты исследования сывороточного мелатонина и VEGF у больных псориазом с различной степенью тяжести дерматоза и наличием или отсутствием нарушений сна. Выявлено выраженное повышение уровня VEGF и снижение мелатонина с наиболее значительными отклонениями при тяжелой форме заболевания, установлена корреляционная зависимость этих показателей от наличия нарушений сна. Сделан вывод о том, что клиническое течение псориаза и качество сна зависят от дисбаланса проангиогенного фактора роста VEGF и антиангиогенного фактора мелатонина.

Ключевые слова: псориаз, нарушения сна, коморбидность, мелатонин, VEGF.

Псориаз — иммуноопосредованное заболевание кожи, имеющее хроническое рецидивирующее течение, сопровождающееся гиперпролиферацией кератиноцитов вследствие нарушения их дифференцировки и воспаления в дерме [1, 2]. Это один из самых распространенных дерматозов, которым страдает около 125 млн жителей земного шара, что составляет около 2,2% всей популяции. В развитых странах уровень заболеваемости псориазом выше, его относительные показатели составляют 4,6% [3]. С появлением тенденции к более частому диагностированию тяжелых форм заболевания, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, с увеличением случаев поражения трудоспособных людей молодого возраста медицинская проблема псориаза приобретает все большую социальную значимость [4].

На современном этапе псориаз рассматривается как мультифакторное заболевание, при котором определяющая патогенетическая роль отводится иммунной системе [5–7]. Основным механизмом запуска воспаления в коже является патологически измененная активность CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, синтез целого ряда провоспалительных цитокинов и ростовых факторов (интерлейкины — ИЛ-1, -6, -8, -17, -23, простагландины, фактор некроза опухоли (TNF α), трансформирующий фактор роста (TGF β), сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF).

Основными триггерными агентами, участвующими в запуске воспалительной реакции при псориазе, являются травма, инфекционные возбудители (стрептококки, ВИЧ), нарушение функций центральной и периферической нервной систем, метаболические изменения, воздействие некоторых лекарств, курение и алкоголизм [8]. Сложная цепь патогенетических событий приводит к специфическим гистопатологическим изменениям в коже: акантозу, паракератозу, митозам в базальном слое,

очаговому скоплению нейтрофильных гранулоцитов (микроабсцессы Мунро), неоангиогенезу в виде пролиферации капиллярных эндотелиальных клеток.

Многочисленные исследования последних лет псориаза и сопутствующей патологии выявили много общих факторов, закономерностей и механизмов развития, позволяющих рассматривать данный дерматоз не как изолированное заболевание кожи, а как псориазическую болезнь — системный процесс, затрагивающий организм в целом [1, 9]. К основным коморбидным псориазу заболеваниям относятся метаболический синдром — комплекс клинических изменений с обменными и гормональными отклонениями, включающий артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемии [10, 11]; а также психические нарушения (депрессия, тревожные состояния, нарушения сна) в рамках так называемого психодерматологического феномена [4, 12]. К общим этиопатогенетическим механизмам псориаза и депрессии относятся нарушения гомеостаза кальция, высокие концентрации субстанции P, дефект функции β -адренорецепторов, высокие значения провоспалительных цитокинов, в том числе и VEGF как биологического маркера эндотелиальной дисфункции [13, 14], а также снижение секреции мелатонина [15, 16].

Психические нарушения, сопутствующие псориазу, многообразны. По данным литературы, самыми распространенными психическими отклонениями более чем у 50% пациентов являются сексуальные расстройства и нарушения сна (бессонница, увеличение частоты ночных пробуждений, сонливость в дневное время и ранние утренние пробуждения). Кроме этого, распространенные формы псориаза и псориазический артрит могут дополнительно нарушать качество сна посредством выраженного зуда и болевого синдрома. В рамках

Содержание VEGF и мелатонина в сыворотке крови больных псориазом различной степени тяжести (M±m)

Показатель	Основная группа с псориазом различной степени тяжести, n = 60			Контрольная группа, n = 20
	легкая, n = 12	средняя, n = 34	тяжелая, n = 14	
Мелатонин, пг/мл	20,01±1,49*	15,62±1,37**	9,65±0,46**	39,29±3,04
VEGF, пг/мл	282,48±13,1*	507,5±46,88**	879,5±100,8**	63,56±6,62

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

сопутствующей метаболической симптоматики на фоне повышения провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6, VEGF и др.) выступает ночное апноэ, являющееся одной из частых причин инсомнии при псориазе [17, 18].

Мелатонин — гормон индольной природы, секретируется эпифизом, в норме достигая максимального уровня в периферической крови в середине ночи [15]. Мелатонин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов, в том числе в цикле «сон — бодрствование», колебании артериального давления, регуляции циркадианных ритмов, иммунологических реакциях [15, 19, 20].

Цель данного исследования — определить уровни мелатонина, VEGF в сыворотке крови больных псориазом различной степени тяжести с учетом нарушений их сна.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с псориазом в возрасте от 18 до 65 лет; среди них 38 мужчин и 22 женщины с различными клиническими формами заболевания. Из этих больных была сформирована основная группа. По степени тяжести псориаза с учетом индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) эта группа распределилась таким образом: легкая степень тяжести установлена у 12 пациентов (7,58±0,44 балла), средняя — у 34 (16,5±0,99), тяжелая — у 14 (28,23±0,57).

Содержание мелатонина и VEGF в сыворотке крови устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Определение нарушений сна проводилось с помощью анкеты балльной оценки его субъективных характеристик, в которой качество сна характеризует общая сумма баллов: больше 22 — нормальный; 19–21 — пограничные значения; менее 19 — нарушения. К субъективным характеристикам сна, которые предлагается оценить пациенту по 5-балльной системе, относят: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения [21].

Для упрощения анализа основную группу разделили на две подгруппы: первая — больные с нарушением сна (меньше 21 балла по Вейну), вторая — без нарушений сна (21 и более баллов по Вейну).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 19 до 51 года).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, Statistica v. 5.5 и Origin 6.0 с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (корреляционный анализ Спирмена). Данные оценивали, используя *t*-критерий Стьюдента, выражали в виде M±m. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Содержание VEGF в сыворотке крови больных псориазом варьировало от 148,44 до 1421,04 пг/мл, в среднем составило 549,32±38,11 пг/мл и достоверно отличалось от показателя у практически здоровых лиц ($p < 0,01$) (табл. 1). Уровень содержания мелатонина находился в пределах от 7,01 до 32,78 пг/мл (среднее значение 15,15±0,88 пг/мл) с достоверным снижением относительно показателей контрольной группы ($p < 0,01$), пропорциональным соотношению 1:2.

Анализ полученных данных в зависимости от степени тяжести заболевания выявил резкое повышение содержания VEGF в крови пациентов при тяжелой форме относительно аналогичных показателей при легкой ($p < 0,01$) и средней ($p < 0,05$). В то же время уровень сывороточного мелатонина, определяемого в утренние часы, у пациентов псориазом достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Значения этого маркера у больных с различной степенью тяжести болезни отличаются в сторону уменьшения — от легкой степени к тяжелой ($p < 0,05$). Установлено уменьшение содержания мелатонина в 2,1 раза у больных тяжелым псориазом по сравнению с аналогичным показателем при легкой степени дерматоза ($p < 0,05$).

Во второй части исследования были определены уровни VEGF и мелатонина в сыворотке крови больных псориазом, разделенных на две подгруппы по результатам анкетирования с помощью опросника Вейна (табл. 2).

У пациентов первой подгруппы содержание VEGF составило 679,18±56,24 пг/мл и достоверно превышало аналогичный показатель второй подгруппы 417,77±36,34 пг/мл ($p < 0,05$). Уровень мелатонина в группе с нарушением сна составил 12,8±0,68 пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с группой лиц без нарушения сна, в которой его среднее значение составило 23,85±2,16 пг/мл ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ клинических проявлений (нарушения сна) и лабораторных показате-

Таблица 2

Содержание VEGF и мелатонина в сыворотке крови больных псориазом в зависимости от нарушений сна ($M \pm m$)

Подгруппа больных	VEGF, пг/мл	Мелатонин, пг/мл
С нарушением сна, $n = 48$	679,18 \pm 56,24*	12,8 \pm 0,68*
Без нарушения сна, $n = 14$	417,77 \pm 36,34*	23,85 \pm 2,16*

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению со второй подгруппой.

телей (VEGF, мелатонин) установил между ними положительную связь и отрицательную – между нарушениями сна и мелатонином. Коэффициент корреляции Спирмена $r_{\text{нарушения сна, VEGF}} = 0,297$ ($p < 0,05$), $r_{\text{нарушения сна, мелатонин}} = -0,555$ ($p < 0,01$). Данный анализ показывает хоть и слабую, но значимую зависимость обоих показателей от нарушения сна.

В результате проведенного исследования установлено повышение уровня VEGF с одновременным снижением содержания мелатонина у больных псориазом. Причем глубина изменений этих показателей четко зависела от степени тяжести дерматоза. Кроме этого, выявлена зависимость между увеличением VEGF и уменьшением сывороточного мелатонина у больных первой подгруппы.

VEGF является одним из ключевых активаторов, который связывает воспалительную реакцию и ангиогенез, так как наряду с увеличением продукции VEGF при патологии воспалительной

природы повышается экспрессия главного провоспалительного цитокина TNF α , который непосредственно участвует в развитии воспаления, а также индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1, -6, -8 [22].

Мелатонину отводится важная роль как фактору неспецифической защиты. Его способность ограничивать воспалительный процесс определяется, по-видимому, совокупностью механизмов, имеющих как регионарное, так и системное происхождение. К числу местных факторов можно отнести прямое влияние мелатонина на отдельные компоненты воспалительной реакции, изменение иммунной реактивности и ограничение оксидантного стресса [15], а также защиту от эндотелиальной дисфункции [23].

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

Псориаз и нарушения сна как отклонение в рамках психической коморбидности дерматоза могут быть тесно связаны на патогенетическом уровне, где главную объединяющую роль играет воспаление. Клиническое течение псориаза и качество сна зависят от дисбаланса проангиогенного фактора роста с провоспалительным потенциалом (VEGF) и гормона эпифиза мелатонина с антиангиогенной и противовоспалительной активностью. Повышение уровня VEGF сопровождается одновременным снижением содержания мелатонина, связанным с тяжестью процесса и наличием нарушений сна. Выявленные нарушения проангиогенного и антиангиогенного факторов следует учитывать при разработке методов лечения данного дерматоза.

Список литературы

1. Болотная Л. А. Псориаз: патогенез, клинические проявления, принципы терапии / Л. А. Болотная // Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини.— 2015.— № 1.— С. 4–9.
2. Толмачева Н. В. Современный взгляд на этиологию и патогенез псориаза / Н. В. Толмачева, А. С. Анисимова // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 1.— С. 2118–2121.
3. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi [et al.] // J. of Investigative Dermatology.— 2013.— Vol. 133, № 2.— P. 377–385.
4. Бакулев А. Л. К вопросу о коморбидности при псориазе / А. Л. Бакулев, Ю. М. Штода, С. Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журн.— 2014.— № 10 (3).— С. 537–539.
5. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза / Ф. Х. Камилов, Н. А. Муфазалова, О. М. Капулер [и др.] // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 1.— С. 1065–1071.
6. Хайрутдинов В. Р. Иммунный патогенез псориаза / В. Р. Хайрутдинов, И. Э. Белоусова // Вестн. дерматологии и венерологии.— 2016.— № 4.— С. 20–26.
7. Albanesi C. Resident skin cells in psoriasis: a special

- look at the pathogenetic functions of keratinocytes / C. Albanesi // Clin. Dermatol.— 2007.— Vol. 25.— P. 581–588.
8. Брынина А. В. Роль триггерных факторов в патогенезе псориаза, ассоциированного с сердечно-сосудистой патологией / А. В. Брынина, Д. Ф. Хворик // Журн. Гродненского государственного медицинского университета.— 2015.— № 4 (52).— С. 10–14.
9. Владимирова И. С. Характеристика современного течения псориаза и факторы, определяющие качество жизни пациентов / И. С. Владимирова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.— 2011.— № 4.— С. 27–34.
10. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома / А. Н. Беловол, В. Б. Кондрашова, С. Г. Ткаченко [и др.] // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології.— 2011.— № 2.— С. 29–36.
11. Лыкова С. Г. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния / С. Г. Лыкова, А. В. Спицына, М. А. Моржанаева // Дальневосточный медицинский журн.— 2017.— № 1.— С. 93–98.
12. Tohid H. Major Depression and Psoriasis. A Psychodermatological Phenomenon / H. Tohid, D. Aleem,

www.imj.kh.ua

- C. Jackson // Skin Pharmacol. Physiol.— 2016.— Vol. 29.— P. 220–230.
13. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции / В. В. Фатеева [и др.] // Лечащий врач.— 2016.— № 5.— С. 1–6.
 14. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом / С. Г. Шулькина [и др.] // Пермский медицинский журн.— 2014.— № 2 (31).
 15. Арушанян Э. Б. Противовоспалительные возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов // Клиническая медицина.— 2013.— № 7 (91).— С. 18–22.
 16. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation / B. I. R. C. Ferreira, J. L. P. D. C. Abreu, J. P. G. D. Reis, A. M. D. C. Figueiredo // The J. of Clin. and Aesthetic Dermatology.— 2016.— Vol. 6, № 9.— P. 36–43.
 17. Factors affecting sleep quality in patients with psoriasis / S. Gowda, O. M. Goldblum, W. V. McCall, S. R. Feldman // J. Am. Acad. Dermatol.— 2010.— Vol. 63.— P. 114–123.
 18. Sleep disturbances in psoriasis / B. G. Shetty [et al.] // Dermatology online J.— 2013.— Vol. 19, № 1.
 19. Дмитрук В. С. Влияние мелатонина на состояние иммунитета при псориазе / В. С. Дмитрук, Л. В. Стрига // Бюл. сибирской медицины.— 2009.— № 4 (8).— С. 148–151.
 20. Левин Я. И. Клиническая сомнология: проблемы и решения / Я. И. Левин // Неврологический журн.— 2004.— № 4 (9).— С. 4–13.
 21. Левин Я. И. Сон. Стресс. Инсомния / Я. И. Левин // Лечащий врач.— 2007.— № 5.
 22. Decreased levels of metalloproteinase-9 and angiogenic factors in skin lesions of patients with psoriatic arthritis after therapy with anti-TNF- α / P. Cordiali-Fei [et al.] // J. of Autoimmune diseases.— 2006.— Vol. 3, № 1.— P. 5.
 23. Melatonin ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in rats with chronic intermittent hypoxia / M. W. Hung [et al.] // J. of pineal research.— 2013.— Vol. 55, № 3.— P. 247–256.

ПОКАЗНИКИ МЕЛАТОНИНУ Й СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ (VEGF) У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ СНУ

А. О. ЛОПАНДИНА

Подано результати дослідження мелатоніну сироватки крові й VEGF у хворих на псоріаз із різним ступенем тяжкості дерматозу та наявністю або відсутністю порушень сну. Виявлено виражене підвищення рівня VEGF і зниження мелатоніну з максимальними відхиленнями при тяжкій формі захворювання, встановлено кореляційну залежність цих показників від наявності порушень сну. Зроблено висновок про те, що клінічний перебіг псоріазу та якість сну залежать від дисбалансу проангіогенного фактора росту VEGF і антиангіогенного фактора мелатоніну.

Ключові слова: псоріаз, порушення сну, коморбідність, мелатонін, VEGF.

INDICATORS OF MELATONIN AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN PSORIATIC PATIENTS WITH SLEEP DISORDERS

A. O. LOPANDINA

This paper presents the results of the study of serum levels of melatonin and VEGF with various severity of psoriasis and with sleep disorder and without it. The study revealed significant increase of VEGF levels and decrease of serum levels of melatonin with maximum deviation in severe disease. Correlation of these parameters and sleep disorder was established. Thus, the clinical course of psoriasis and sleep quality depend on the imbalance of the pro-angiogenic growth factor VEGF and the anti-angiogenic factor melatonin.

Key words: psoriasis, sleep loss, comorbidity, melatonin, VEGF.

Поступила 05.10.2018