

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ж.С.Марченко, Г.В.Лукина
 ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся пролиферацией синовиальной оболочки, образованием паннуса и эрозией суставов [1], приводящее к постепенной их деструкции, а в ряде случаев к характерным внесуставным поражениям [2].

Воспаление является основным патологическим процессом, определяющим клинические проявления РА. При этом тяжелый прогноз заболевания обусловлен прежде всего прогрессирующим эрозивно-деструктивным процессом в костно-хрящевом остове суставов.

РА - наиболее распространенное и тяжелое из всех воспалительных заболеваний суставов, поражающее 0,12-0,7% [3] населения, в основном лиц трудоспособного возраста, и приводящее к быстрой инвалидизации, уменьшению продолжительности жизни пациентов [4] и к появлению в связи с этим больших социальных проблем. Экономический ущерб, причиняемый РА, сопоставим с затратами на лечение ишемической болезни сердца [5] и опухолевых заболеваний [6].

Большинство авторов считают, что цитокины и медиаторы начального воспалительного процесса при РА (интерлейкин-1 [ИЛ-1], фактор некроза опухоли- α [ФНО- α] и интерферон- γ [ИФ- γ]) при длительно сохраняющейся гиперпродукции становятся основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней фазе болезни, в хроническое с развитием паннуса и невосстановимым разрушением суставных структур [7]. Главной причиной ревматоидной деструкции является разрушающее действие агрессивно растущего паннуса (пролиферирующими синовиальными клетками фибробластического типа, макрофагами и новообразованными капиллярами, образующими в своей совокупности агрессивную грануляционную ткань) и продуцируемых им протеолитических металлопротеиназ, особенно коллагеназы.

Одним из необходимых условий опухолеподобного роста паннуса и его инвазии в хрящевую и костную ткани при РА считается неоваскуляризация, т.е. развитие в ткани новых кровеносных сосудов [8].

Ангиогенез (АГ) - это процесс ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Он является нормальным физиологическим процессом, который характерен для неонатального роста и практически не происходит в сформировавшемся здоровом организме (исключениями являются заживление ран и репродуктивный цикл), однако сопровождает целый ряд патологических процессов, для которых характерен избыточный рост сосудов. Наиболее яркими примерами АГ являются атеросклероз, язвенная болезнь, диабетическая ретинопатия, псориаз, РА, развитие коллатералей при инфаркте миокарда, опухолеобразование [9,10].

При РА имеет место эндотелиальная пролиферация в синовию, при этом вновь образовавшиеся сосуды состоят практически из эндотелиальной выстилки. О. FitzGerald и соавт. установили, что васкулярная пролиферация при РА обнаруживается только в тканях воспаленных суставов [11].

У больных РА имеет место локальная гипоксия и гипоперфузия синовиальной оболочки, что подтверждается данными исследования К. Lund-Olesen. По его результатам в образцах синовиальной жидкости коленных суставов пациентов с РА давление кислорода соответствовало 27 мм рт. ст. по сравнению с 43 мм рт. ст. у пациентов с остеоартрозом (ОА) и 63 мм рт. ст. в контрольной группе [12]. Полученные результаты демонстрируют, что гипоксия может являться стимулом для дополнительной васкуляризации.

За счет АГ в дальнейшем увеличивается синовиальная инфильтрация и гиперплазия, синтез цитокинов и фактора роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР). Таким образом, возникает порочный замкнутый круг. Роль гипоксии в индукции АГ представлена на рис. 1 [13].

Рисунок 1
 РОЛЬ ГИПОКСИИ В ИНДУКЦИИ АНГИОГЕНЕЗА [13]



Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами (табл. 1), экспрессию которых контролирует супрессорный белок p53. Предполагается, что опухолевый супрессор p53 подавляет транскрипцию гена СЭФР. Уменьшение экспрессии p53 в синовиальной оболочке при РА может способствовать неконтролируемой пролиферации клеток и новообразованию сосудов [14]. Роль неоваскуляризации была продемонстрирована на моделях артритов мышей, у которых ингибиторы АГ предотвращали развитие коллаген-индуцированного артрита. Параллельно было отмечено ингибирование образования паннуса [15].

Если в физиологических условиях АГ является регулируемым и склонным к ограничению процессом, то при РА наблюдается дисбаланс между стимуляторами и ингибиторами неоваскуляризации [8] (рис. 2).

Стимуляторами АГ являются факторы роста, которые, подобно гормонам, обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки: стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, клеточную дифференцировку. Большинство полипептидных факторов роста действуют по паракринному или аутокринному типу. К наиболее изученному эндотелий-специфичному стимулятору АГ

Таблица

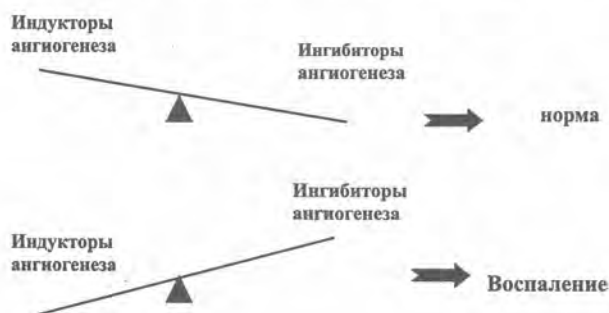
МЕДИАТОРЫ (СТИМУЛЯТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ) АНГИОГЕНЕЗА [13]

Медиаторы ангиогенеза	Типы медиаторов	Молекулы
Стимуляторы	Факторы роста	Фактор роста фибробластов (ФРФ-1, ФРФ-2) Фактор роста гепатоцитов (ФРГ) Плацентарный фактор роста (ПлФР) Тромбоцитарный фактор роста (ТрФР) Трансформирующий фактор роста (ТФР- α , ТФР- β) Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР)
	Цитокины и другие медиаторы	Ангиогенин, ангиопоэтин-1Г-КСФ*, интерлейкин-1;8 Фактор некроза опухоли- α (ФНО- β) Плеотрофин
Ингибиторы	Белки	Ангиостатин (фрагмент плазминогена) Эндостатин (фрагмент коллагена типа XIII) Фибронектин (фрагмент 29 kDa)
	Цитокины и другие медиаторы	Пролактин (фрагмент 16-kDa) Вазостатин (фрагмент калретикулина) Интерлейкин-12 Ингибиторы металлопротеиназ Тромбоспондин-1 Тромбоцитарный фактор-4 Интерферон-индуцируемый белок Ингибитор активатора плазминогена

* Г-КСФ-гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

ДИСБАЛАНС МЕЖДУ СТИМУЛЯТОРАМИ И ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ [8]

Рисунок 2



при РА относится СЭФР. Стимуляторы и ингибиторы АГ рассмотрены в табл. 1 [13].

СЭФР - мультифункциональный цитокин, который по паракринному типу участвует в физиологическом и патологическом неоангиогенезе за счет стимуляции пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых сосудов [16]. Он представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 kDa. СЭФР продуцируется различными типами клеток, содержит 26 аминокислот и идентифицирован в яичниках человека, плаценте [17], почках [18], печени и мозге эмбриона [19], в сыворотке крови [20] и в синовиальной жидкости [10]. СЭФР секретируется макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками, остеобластами [21], клетками синовиальной оболочки при РА (в отличие от ОА или непораженных суставов, где его экспрессия незначительна) [16].

СЭФР занимает центральное место в развитии АГ при РА и в отличие от других факторов роста является митогеном исключительно для эндотелиальных клеток [22]. По

МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА [8]

Рисунок 3



данным А.Е. Koch макрофаги синовиальной ткани (и соответственно продуцируемые ими СЭФР и ФНО- α) больных РА стимулируют новообразование сосудов в тканях экспериментальных животных [23].

Существует несколько типов СЭФР: А, В, С, D, Е. Последние 4 типа менее изучены. Известно, что СЭФР-С участвует в образовании лимфатических сосудов.

Одним из основных молекулярных механизмов, стимулирующих образование новых кровеносных сосудов, является взаимодействие факторов роста эндотелия с их рецепторами, локализованными на мембранах клеток эндотелия [24]. Многие рецепторы цитокинов существуют в растворимой форме после их "слушивания" с клеточной поверхности, которые способны связывать и нейтрализовывать циркулирующие цитокины.

Концентрация СЭФР в сыворотке крови и синовиальной жидкости значительно выше у пациентов с РА, чем

при других артритах (ОА, реактивном и псориатическом артрите) и в контрольной (здоровой) группе, где он определяется в низких концентрациях [25].

СЭФР оказывает также сильное влияние на проницаемость сосудов. Так, в экспериментах на мышах он, повышая проницаемость сосудов, увеличивает отек и соответственно припухлость суставов, т.е. действует провоспалительно [26].

Активный рост сосудистой ткани играет важную роль в патогенезе РА и является характерным признаком ревматоидного синовита, в том числе на его ранних стадиях. Синовиальному АГ, зависящему прежде всего от СЭФР, в настоящее время придается важное значение в развитии ревматоидного паннуса. Предполагаемый механизм регуляции АГ представлен на рис. 3 [8].

Основным стимулом к агрессивной пролиферации синовиальных клеток являются такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 β и ФНО- α , а также CD 40 лиганд, которые индуцируют экспрессию фибробластами СЭФР [27]. Формирование новых кровеносных сосудов может являться результатом гипоксически индуцированной продукции СЭФР в воспаленных суставах [28]. Синергические действия ИЛ-6 с ИЛ-1 β или ФНО- α индуцируют продукцию СЭФР. Терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 ингибирует синтез СЭФР синовиальными фибробластами, что доказывает участие ИЛ-6 в механизме развития АГ [29]. Костные морфометрические белки (КМБ-2,-4), участвующие в формировании костной и хрящевой ткани, тормозят продукцию СЭФР, стимулированную ИЛ-1 β [30]. В свою очередь, СЭФР стимулирует рост эндотелиальных клеток, увеличивая экспрессию интегринов, и защищает эти клетки, снижая активацию комплемента за счет индукции фактора, ускоряющего распад (ФУР) [31].

Инвазия, миграция и пролиферация эндотелиальных клеток регулируется семейством интегринов. ФНО- α и фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2) могут стимулировать АГ посредством интегринов α v β 3, которые значительно экспрессированы при РА в синовиальных кровеносных сосудах по сравнению с нормой [32]. В свою очередь, СЭФР и трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) участвуют в АГ через α v β 5 интегрин посредством протеинкиназы С (ПКС). При участии СЭФР продуцируемые растущим паннусом протеолитические матриксные металлопротеиназы (ММП), главным образом ММП-9 (желатиназа В), в дальнейшем приводят к ревматоидной деструкции [33]. При этом уровень СЭФР достоверно коррелирует с актив-

ностью заболевания и костно-хрящевой деструкцией у пациентов с РА [25,28,34].

Д.Е. Каратеевым и соавт. была обнаружена статистически значимая связь между наличием АГ синовиальной оболочки и развитием эрозивного процесса в мелких суставах у пациентов с длительностью РА от 1 до 12 мес., а также с ранней потерей ими трудоспособности [35]. В связи с этим можно предположить, что уровень СЭФР может являться маркером суставной деструкции у пациентов с РА [34].

Ингибирование СЭФР при помощи растворимого рецептора СЭФР на моделях артритов мышей уменьшало припухлость и деструкцию суставов [13]. По результатам S. Ballaga и M. Nagada улучшение клинических симптомов РА ассоциировалось с уменьшением уровня сывороточного СЭФР и достижением ремиссии у некоторых пациентов с РА [25,36].

В экспериментах на мышах было показано, что подавление действия СЭФР приводило к угнетению неоангиогенеза и роста опухолей [37].

Одним из главных принципов лечения РА является раннее назначение адекватной терапии, способной существенно повлиять на течение и затормозить прогрессирование суставной патологии, а также предупредить развитие внесуставных проявлений и осложнений заболевания [38]. Оказалось, что "базисные" противоревматические препараты подавляют АГ. Так, монотерапия препаратами золота и комбинированное назначение метотрексата или препаратов золота с дексаметазоном приводили к подавлению продукции СЭФР. В то же время монотерапия метотрексатом или сульфасалазином не влияла на уровень СЭФР в культуре синовиальных клеток больных РА. При этом ингибирующий эффект лекарственных препаратов на СЭФР являлся дозозависимым [39,40].

Тормозя активность СЭФР и ФНО- α , глюкокортикоиды (ГК) подавляют неоангиогенез, а тем самым и рост паннуса. Это объясняет способность ГК тормозить ревматоидную деструкцию суставов [41,42].

Одной из основных задач фармакотерапии РА является поиск препаратов, способных быстро и стойко подавить воспаление в суставах и предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Правильно подобранная патогенетическая терапия способна затормозить прогрессирование патологического процесса, отдалить или предотвратить потерю трудоспособности. Ингибирующее влияние на АГ посредством СЭФР может стать новым подходом к патогенетической терапии РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bresnihan В. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1999, 26, 717-719
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В., Гусев Д.Е. О базисных свойствах глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. Клинич. фармакол. и терап., 2000, 9 (1), 55-57
3. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М., Медицина, 1988, 240
4. Каратеев Д.Е., Иванова М.М., Балабанова Р.М., Акимова Т.Ф. Анализ летальных исходов ревматоидного артрита при длительном наблюдении. Росс. ревматол., 1998, 1, 17-28
5. Callahan L.F. The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures. J. Rheumatol., 1998, 25 (suppl. 53), 8-12
6. Badley E.M. The economic burden of musculo-skeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher. J. Rheumatol., 1995, 22, 202-206
7. Choy E.H.S., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 12, 907-916
8. Koch A.E. The role of angiogenesis in rheumatoid arthritis: recent developments. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59 (suppl. 1), 65-71
9. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat. Med., 1995, 1(1), 27-31
10. Koch A.E., Harlow L.A., Hainess G.K. et al. Vascular endothelial growth factor: a cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. J. Immunol., 1994, 152, 4149-4156
11. FitzGerald O., Soden M., Yanni G. et al. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1991, 50, 792-796
12. Lund-Olesen K. Oxygen tension in synovial fluids. Arthr. Rheum., 1970, 13, 769-776
13. Paleolog E.M. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Arthr. Res., 2002, 4 (suppl. 3), 81-90
14. Балабанова Р.М., Иванова М.М., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит на рубеже веков. В кн. Избранные лекции по клинической ревматологии. Насонов В.А., Бунчук Н.В. (ред.). М., Медицина, 2001, 61-67
15. Peacock D.J., Banquerigo M.L., Brahn E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. J. Exp. Med., 1992, 175, 1135-1138

16. Nagashima M., Yoshino S., Ishiwata T. et al. Role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1624-1630
17. Sharkey A.M., Charnock-Jones D.S., Boocock C.A. et al. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta. *J. Reprod. Fertil.*, 1993, 99, 609-615
18. Brown L.F., Berse B., Tognazzi K. et al. Vascular permeability factor mRNA and protein expression in human kidney. *Kidney Int.*, 1992, 42, 1457-1461
19. Houck K.A., Ferrara N., Winer J. et al. The vascular endothelial growth factor family: Identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol. Endocrinol.*, 1991, 5, 1806-1814
20. Paleolog E.M., Young S., Stark A.C. et al. Modulation of angiogenic of vascular endothelial growth factor (VEGF) by TNF- α and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 1258-1265
21. Harada S., Nagy J.A., Sullivan K.A. et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 2490-2496
22. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J. Mol. Med.*, 1999, 77, 527-543
23. Koch A.E., Polverini P.J., Leibovich S.J. Stimulation of neovascularization by human rheumatoid synovial tissue macrophages. *Arthr. Rheum.*, 1986, 29, 471-479
24. Veikkola T., Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin. Cancer Biol.*, 1999, 9(3), 211-220
25. Ballara S., Taylor P.C., Paleolog E.M. et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44 (9), 2055-2064
26. Paleolog E.M. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogenesis*, 1998, 2 (4), 295-307
27. Cho C.S., Cho M.L., Min S.Y. et al. CD 40 engagement on synovial fibroblast upregulates expression of vascular endothelial growth factor. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, S397
28. Taylor P., Miotla J.M., Etherington P. et al. VEGF release is associated with hypoxia in inflammatory arthritis (abstract). *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, (suppl. 9), 296
29. Nakahara H., Song J., Sugimoto M. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48 (6), 1521-1529
30. Edwards C.J., Paleolog E.M., Brennan F.M. et al. Contrasting effects of TGF- β 1 and BMP-2/4; regulators of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, S91
31. Mason J.C., Lidington E.A., Yarwood H. et al. Endothelial cell decay-accelerating factor (DAF) is induced by vascular endothelial growth factor (VEGF), is cytoprotective against activated complement and may be involved in regulating endothelial cell proliferating in chronic synovitis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, S397
32. Brooks P.C., Clark R.A., Cheresh D.A. Requirement of vascular integrin alpha V beta 3 for angiogenesis. *Science*, 1994, 264, 569-571
33. Fraser A., Fearon U., Reece R. et al. Matrix metalloproteinase 9, apoptosis, and vascular morphology in early arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44 (9), 2024-2028
34. Latour F., Zabraniecki L., Dromer C. et al. Does vascular endothelial growth factor in the rheumatoid synovium predict joint destruction? A clinical, radiological, and pathological study in patients monitored for 10 years. *Joint Bone Spine*, 2001, 68 (6), 493-498
35. Каратеев Д.Е., Раденска-Лоповок С.Г., Насонова В.А., Иванова М.М. Синовиальная оболочка при ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. *Тер. архив*, 2003, 5, 12-20
36. Harada M., Mitsuayama K., Yoshida H. et al. Vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1998, 27, 377-380
37. Warren R.S., Yuan H., Matti M.K. et al. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 1789-1797
38. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии. *Тер. архив*, 1996, 5, 5-8
39. Nagashima M., Yoshino S., Aono H. et al. Inhibitory effects of anti-rheumatic drugs on vascular endothelial growth factor in cultured rheumatoid synovial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 116 (2), 360-365
40. Nagashima M., Wauke K., Hirano D. et al. Effects of combinations of anti-rheumatic drugs on the production of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in cultured synoviocytes and patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 39, 1255-1262
41. Гусев Д.Е., Сигидин Я.А. К характеристике влияния кортикостероидов на деструкцию суставов при ревматоидном артрите. *Клинич. ревматол.*, 1996, 1, 29-32
42. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. *М.*, 2000, 70-83