

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.129
УДК 616-092+616.53-002+616.5.17

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРИ РОЗАЦЕА ТА ПСОРИАЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Х.Я. Николайчук, І.М.Тороус

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра дерматології та венерології,
м.Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID 0000-0001-6708-2926, e-mail: knykolaichuk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID 0000-0002-8267-7968, e-mail: itorous@ifnmu.edu.ua

Резюме. Розацеа та псоріаз є хронічними дерматологічними захворюваннями, що суттєво впливають на якість життя пацієнтів. Клінічно вони проявляються по-різному. Проте, як свідчать нещодавні публікації, вони мають ряд спільних патогенетичних ознак, які сприяють хронічному рецидивуючому перебігу. Важливу роль у розвитку обох захворювань відіграють генетичні фактори: псоріаз асоціюється із множинними генетичними алелями та локусами, тоді як розацеа має виражену сімейну схильність до нейрогенного запалення. Екологічні фактори, такі як стрес, ультрафіолетове опромінення, дієта та коморбідні стани також можуть провокувати загострення чи погіршувати перебіг обох захворювань. Важливу роль у патогенезі цих запальних дерматозів відіграє підвищений рівень кателіцидинового пептиду LL-37, що сприяє патологічному запаленню через активацію імунних клітин й активне вироблення прозапальних цитокінів: при псоріазі - вивільненню інтерлейкіну-8 (IL-8) із подальшою гіперпроліферацією кератиноцитів та дією інтерлейкіну-23 (IL-23), який є причиною розвитку запалення в шкірі, первинною ознакою чого є яскраве почервоніння; при розацеа - виробленню таких судинних факторів, як субстанція P і кальцитонін ген-залежний пептид (CGRP), що призводить до активного ангіогенезу і появи стійкої еритеми та телеангіектазій. Більше того, дисрегуляція шкірного мікробіому та порушення бар'єрної функції шкіри, що є чи не основною причиною запалення і, як результат, впливає на важкість перебігу дерматозу, теж тісно пов'язані з рівнем кателіцидину LL-37.

Висновок. Розуміння та подальше вивчення спільних патогенетичних механізмів розацеа та псоріазу, зокрема ролі кателіцидину LL-37, є важливим для діагностики та моніторингу активності запалення при цих захворюваннях, розробки обґрунтованих терапевтичних стратегій. Це може допомогти виявити нові мішені впливу та впровадити ефективні методи системного та топічного лікування як псоріазу, так і розацеа, щоб покращити якість життя таким пацієнтам, підвищити їх задоволеність своєю зовнішністю завдяки відновленню естетичної функції шкіри.

Ключові слова: розацеа, псоріаз, спільні патогенетичні механізми, кателіцидин, LL-37, мікробіом шкіри, еритема, порушення бар'єрної функції шкіри.

Вступ. Розацеа та псоріаз – запальні незаразні дерматози, клінічний перебіг яких на перший погляд не має спільних ознак. Псоріаз переважно проявляється у вигляді інфільтрованих бляшок зі сріблястими лусками на поверхні, що локалізуються в типових місцях [1], а розацеа характеризується «припливами», папуло-пустульозними висипаннями та телеангіектазіями на обличчі [2].

Через хронічний рецидивуючий перебіг обох дерматозів та помітний естетичний дефект, який спричиняє психоемоційне навантаження та соціальний дискомфорт, впливає на міжособистісні стосунки, працездатність та самооцінку, суттєво знижується якість життя таких пацієнтів [1,3]. Тому вирішення цієї проблеми є актуальною і важливою не лише в медичному, а й у соціальному аспектах. Але це не єдина спільна риса зазначених захворювань. Аналіз наукових публікацій останніх років, присвячених дослідженню патогенетичних особливостей псоріазу та розацеа, відкриває чимало фактів та наукових обґрунтувань про те, що розацеа та псоріаз мають подібні механізми

розвитку, які в подальшому впливають на характер перебігу кожного захворювання зокрема.

Деякі спільні елементи патогенезу.

1. LL-37.

Кателіцидиновий пептид LL-37 із протимікробними властивостями, який виробляється епітеліальними клітинами, нині є ключовим гравцем у патогенезі псоріазу та розацеа. Первинно було визнано його роль у вродженому захисті від мікробних патогенів. LL-37 виявляє плейотропну дію на імунні клітини. Він сприяє патологічному запаленню через активацію імунних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів [4].

При псоріазі цей пептид надміру експресується в ураженій шкірі і, через активацію T-хелперів з подальшим вивільненням IL-8 ними, призводить до гіперпроліферації кератиноцитів. Взаємодія із IL-17 активує запальний каскад, характерний при захворюванні [5].

При розацеа порушення регуляції експресії та активності LL-37 призводить до розвитку запалення шкіри та дисфункції судин. Стимулюється

вазодилатція та ангіогенез, що проявляється вираженою, часто стійкою еритемою, посиленням судинним малонком та телеангіектазіями на шкірі центральної частини обличчя. [6, 7]

2. Мікробіом шкіри.

Стан мікробіому шкіри, який тривалий час розглядали лише як індикатор тяжкості перебігу запальних процесів у хворих на розацеа та псоріаз, у сучасній медицині оцінюється по-іншому. Мікробіом шкіри - індивідуальна невидима екосистема мікроорганізмів, які тренують та підтримують імунну систему, першими реагують та відбивають патогенні загрози - відіграє важливу роль у підтриманні шкірного здоров'я та імунного гомеостазу. Дисбіоз запускає запальні реакції, провокуючи хемотаксис нейтрофілів, посилює судинні дисфункції. *Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bartonella quintana* – мікроорганізми, які залучені до патофізіології розацеа - підкреслюють складну взаємодію між імунітетом господаря та мікробною колонізацією [8]. При псоріазі значна роль відводиться *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*, а власне їх здатності запускати цитокінові запальні каскади різними шляхами. Саме тому кількісний та якісний склад мікробіому шкіри при розацеа та псоріазі напряму корелює з важкістю та симптоматологією захворювання як один із патогенетичних чинників [9,10]. Крім цього, недавні дослідження підкреслюють тісний взаємозв'язок та роль LL-37 у модулюванні мікробіому шкіри і його взаємодії з клітинами вродженого імунітету в патогенезі обох дерматозів [11].

3. Порушення бар'єрної функції шкіри.

Цілісність шкірного покриву забезпечує основну функцію шкіри – захист від патогенних мікроорганізмів, токсинів, фізичних стресорів. Роговий шар підтримує баланс в епідермальному бар'єрі. Але внаслідок підвищеної трансепідермальної втрати води та порушення кислотно-жирового профілю виникає дисфункція шкірного бар'єру, що проявляється сухістю та підвищеною чутливістю шкіри при розацеа і псоріазі [12]. Надмірна «чутливість» шкіри у хворих на розацеа, окрім впливу на перебіг дерматозу, зумовлює певні складнощі із підбором топічних лікувальних засобів.

4. Еритема.

Еритема є постійною основною ознакою обох захворювань. При розацеа це персистуюче почервоніння, переважно в центральній частині обличчя. При псоріазі – вона у потовщених бляшках, що лущаться. Точні механізми її розвитку відрізняються, проте є і перехресні шляхи, що включають нейроваскулярну дисрегуляцію, активацію імунних клітин та вазодилатцію.

При псоріазі еритема в основному зумовлена впливом таких прозапальних цитокінів як фактор некрозу пухлин (TNF-а) та інтерлейкінами-17 та 23 (IL-17, 23), що вивільняються активованими імунними клітинами (Т-хелперами), і спричиняють розширення судин і збільшення кровонаповнення уражених ділянок [1, 12]. При розацеа – подібним чином субстанція Р і кальцитонін ген-залежний пептид (CGRP) через дисрегуляцію нервово-судинної системи та поєднання з

імуноопосередкованим запаленням сприяє стійкій еритемі [2, 8].

5. Генетична схильність та вплив тригерних факторів.

Для обох захворювань спадковий фактор (генетичні характеристики, які успадковуються від батьків і можуть впливати на здоров'я та схильність до розвитку різних патологічних станів) визначений як важливий. Особи із сімейною історією псоріазу чи розацеа мають вищий ризик розвитку цих дерматозів. Для псоріазу встановлена асоціація із множинними генетичними алелями та локусами (HLA-Cw6, HLA-DQ*02:01, CCHCR1, CYP1A1, PSORS1-9) [12, 13], а генетична основа розацеа ще не до кінця вивчена, хоча Deng et al стверджують про генетичну схильність до нейрогенного запалення [14].

Псоріаз та розацеа можуть бути спровоковані або посилені такими факторами, як стрес, надмірний вплив ультрафіолетового випромінювання, харчові погіршеності. Пристрасть до алкоголю, гарячого, прянощів (кориця, ваніль, кофєїн, ніацин-, капсаїцин- та гістаміновмісні продукти) через активацію катіонних каналів транзитного рецепторного потенціалу призводять до нейрогенної вазодилатції, запалення та оксидативного стресу, а це проявляється у вигляді еритеми [13, 15].

Висновок. Попри суттєві відмінності фенотипу, псоріаз та розацеа мають спільні патогенетичні риси складної взаємодії між мікробним дисбіозом, імунними механізмами та запальною відповіддю. Одну із важливих ролей в обох випадках відіграє кателіцидин LL-37, визначення рівня якого може мати велике значення як для оцінки активності захворювання, моніторингу ефективності терапії, так і для виявлення нових терапевтичних мішеней та розробки персоналізованих підходів до лікування розацеа та псоріазу задля покращення якості життя пацієнтів.

Вплив на запалення через модулювання мікробіому шкіри, відновлення захисної функції шкіри та мінімізація впливу тригерів навколишнього середовища є перспективними напрямками менеджменту обох дерматозів.

Перспективи подальших досліджень. Передбачено дослідження взаємозв'язку між рівнем кателіцидину LL-37, бактеріальним заселенням шкіри, функціональним станом шкірного бар'єру та важкістю перебігу дерматозів у пацієнтів із розацеа та псоріазом. На основі отриманих даних планується розробка нових методів діагностики та лікування цих хронічних часто рецидивуючих захворювань.

References.

1. Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2019; 394(10196): 139-149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3)
2. Galluccio, Giulia, Martina D'Onghia, Dalma Malvaso, Laura Lazzeri, Elisa Cinotti, Giovanni Rubegni, Pietro Rubegni, and Laura Calabrese. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Rosacea: A Phenotype-Based Therapeutic Approach. *Cosmetics*. 2024;1:11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11010011>
3. Chang HC, Huang YC, Lien YJ, Chang YS. Association of rosacea with depression and anxiety: a systematic

- review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021; 299: 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.008>
4. Höpfinger A, Schmid A, Karrasch T, Pankuweit S, Schäffler A, Grote K. Cathelicidin Antimicrobial Peptide Levels in Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Mice and Human. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 25(5):2909. <https://doi.org/10.3390/ijms25052909>
 5. Harden, J. L., Krueger, J. G., & Bowcock, A. M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity.* 2020;98, 50-61.
 6. Kenshi Yamasaki¹ and Richard L. Gallo . Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Investigative Dermatology Symposium proceedings.* 2011; 15(1):12-15. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.4>
 7. Steinhoff, M., Schaubert, J., & Leyden, J. J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(5): 1495-1504 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.045>
 8. Ferčec, I., Lugović-Mihić, L., Tambić-Andrašević, A., Česić, D., Grginić, A. G., Bešlić, I., Mravak-Stipetić, M., Mihator-Stefanović, I., Buntić, A. M., & Čivljak, R. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life (Basel, Switzerland).*2021; 11(9): 962. <https://doi.org/10.3390/life11090962>
 9. Zhu, W., Hamblin, M. R., & Wen, X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Frontiers in microbiology.* 2023; 14:1108661. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108661>
 10. Šuler Baglama, Š., & Trčko, K. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica.* 2022;31(3): 105–109. DOI: 10.15570/actaapa.2022.16
 11. Logger, J. G. M., Driessen, R. J. B., de Jong, E. M. G. J., & van Erp, P. E. J. Value of GPSkin for the measurement of skin barrier impairment and for monitoring of rosacea treatment in daily practice. *Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI).*2021; 27(1): 15–23. <https://doi.org/10.1111/srt.12900>
 12. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 2020;323(19):1945–1960. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
 13. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4347. <https://doi.org/10.3390/ijms20184347>
 14. Deng, Z., Chen, M., Zhao, Z., Xiao, W., Liu, T., Peng, Q., & Li, J. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with neurogenic inflammation in rosacea. *Nature Communications.* 2023; 14(1): 3958.
 15. Alia, E., & Feng, H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clinics in*

*Dermatology.*2022; 40(2):122-127. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.004>

UDC 616-092+616.53-002+616.5.17

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
PATHOGENIC FEATURES IN ROSACEA AND
PSORIASIS
(LITERATURE REVIEW)**

Kh.Ya. Nykolaichuk, I.M. Torous

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Dermatology and Venereology Department,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID 0000-0001-6708-2926,
e-mail: knykolaichuk@ifnmu.edu.ua
ORCID ID 0000-0002-8267-7968,
e-mail: itorous@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Rosacea and psoriasis are widespread chronic dermatological diseases with a notable impact on the quality of life, causing a significant psycho-emotional burden on such patients in the form of anxiety, depression, social maladjustment, and low self-esteem. They manifest themselves in different ways, and at first glance, it is not easy to understand what they can have in common. However, recent scientific advances and publications evidence testify some similar underlying pathogenetic features that significantly contribute to a chronic recurrent course of these dermatoses. Genetic factors (characteristics that are inherited from our parents) play a considerable role in developing both diseases: psoriasis is associated with multiple genetic alleles and loci, while rosacea has a pronounced familial predisposition to neurogenic inflammation. In addition, such environmental factors as various types of stress, UV exposure, diet with a spicy and alcohol predominance, and comorbidities can also exacerbate or worsen both diseases.

An increased level of the cathelicidin peptide LL-37A plays an essential role in the pathogenesis of these inflammatory dermatoses, which weighty contributes to pathological inflammation through the stimulation of immune cells and the active production of pro-inflammatory cytokines: in psoriasis - the release of interleukin-8 (IL-8) with subsequent hyperproliferation of keratinocytes dominates, and the action of interleukin-23 (IL-23), that causes the prompt development of inflammation in the skin, the primary sign of which is marked redness; in rosacea - the production of such vascular factors as substance P and calcitonin gene-dependent peptide (CGRP), which leads to notable resistant vasodilatation, active angiogenesis and the appearance of persistent erythema and telangiectasias.

Moreover, dysregulation of the skin microbiome, a unique invisible ecosystem of living microorganisms that are the first to respond to pathogen attacks, and disruption of the skin barrier function, due to increased transepidermal water loss, are almost the principal causes of inflammation, dryness, and excessive skin sensitivity. As a result, it significantly affects the severity of the dermatoses course. A close relationship between these processes and the level of cathelicidin LL-37 is confirmed.

Influence on inflammation through modulation of the skin microbiome, restoration of the skin's protective function,

and minimization of environmental triggers are promising directions for both dermatoses management.

Conclusion. Rosacea and psoriasis share several common pathogenetic mechanisms, including chronic inflammation, immune disorders, genetic predisposition, and exposure to external triggers. Nowadays, a deep understanding of the intricate interplay of immune dysregulation, inflammatory mediators, and microbial factors and further study of the common pathogenetic mechanisms of these dermatoses, in particular the role of cathelicidin LL-37, is crucial for the diagnosis and monitoring of

inflammatory activity in both conditions and the development of justified therapeutic strategies. It can help identify new targets and introduce effective systemic and topical treatment schemes for psoriasis and rosacea, mitigating inflammation and restoring skin homeostasis. It will improve the quality of life for such patients, and the aesthetic skin function retrieval will increase satisfaction with their appearance.

Keywords: rosacea, psoriasis, common pathogenetic pathways, cathelicidin, LL-37, skin microbiome, erythema, skin barrier dysfunction.

Стаття надійшла в редакцію 04.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 18.06.2024 р.