

ცისკარიშვილი ც., კაციტაძე ა., ცისკარიშვილი. ნ, კორსანტია ნ.

როზაცეას ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის თანამედროვე კონცეფციები

თსსუ, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტი

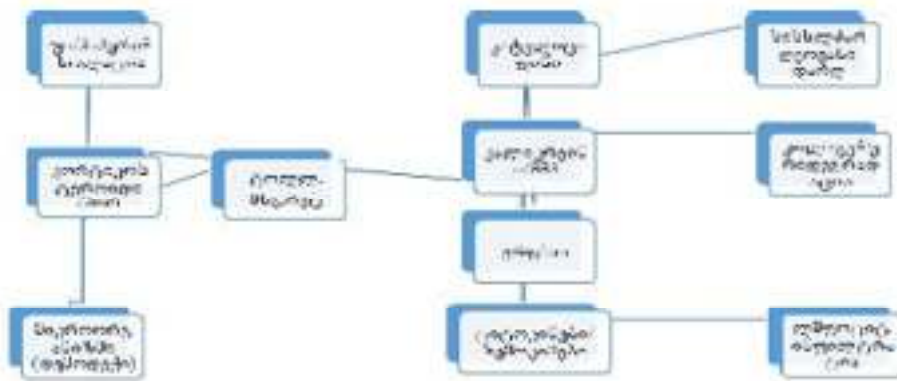
როზაცეა მულტიფაქტორული, უპირატესად სახის კანის ქრონიკული დერმატოზია, რომელიც პროგრედიენტული მიმდინარეობით და მკურნალობისადმი რეფრაქტურობით გამოირჩევა. სხვადასხვა ქვეყანაში მისი გავრცელება 1-10%-ს შეადგენს (21,30). დაავადება პაციენტის ცხოვრების ხარისხზე დიდ გავლენას ახდენს. სწორედ ამიტომ როზაცეა არამარტო დერმატოლოგების, არამედ პლასტიკური ქირურგების და, ზოგადად, კლინიცისტების აქტიური კვლევის საგანია. ქალები მამაკაცებთან შედარებით უფრო ხშირად ავადდებიან (1,2,3,5,6,29).

როზაცეა უფრო ხშირად ღია ფერის (ფიცპატრიკის მიხედვით, კანის 1 ფოტოტიპი) კანის მქონე პირებში გვხვდება. პაციენტების უმრავლესობა უჩივის არაესთეტიკურ გარეგნობას, ალებს და წვის შეგრძნებას (29).

ზოგადად მიღებულია, რომ როზაცეა სტადიური პროცესია, მიუხედავად ამისა, ყველა პაციენტში დაავადება ასეთი ტიპის მიმდინარეობით არ გამოირჩევა. დაავადების პირველი ნიშნები 30-40 წლის ასაკში ჩნდება, ხოლო სრული კლინიკური სურათი 40-50 წლის ასაკში ფორმირდება (22). ბოლო წლებში როზაცეას პაპულო-პუსტულური, სტეროიდული, გრანულომატოზური ფორმები, ხშირად, ბავშვებშიც ვლინდება (9). მიუხედავად ჩატარებული მრავალი სამეცნიერო კვლევისა, დაავადების ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის საბოლოო კონცეფცია არ არსებობს (8). დისკუსიის თემას წარმოადგენს საკითხი - არის თუ არა როზაცეა დაავადება, თუ ეს კანის არასპეციფიკური რეაქციაა. Wilkinm-ის მოსაზრებით, როზაცეა ადამიანთა ჯგუფის კანის ტიპია, რომელსაც დამახასიათებელი ნიშნები აქვს (12).

დღეს როზაცეას განიხილავენ როგორც პოლიეტოლოგიურ დაავადებას, რომელშიც ჩართულია მრავალი ორგანო და ორგანოთა სისტემა (ჰემოცირკულაციის, იმუნოლოგიური, ჰორმონალური, კუჭნაწლავის ტრაქტი).

მიღებულია ჰიპოთეზები როზაცეას პათოგენეზში სისხლძარღვოვანი დარღვევების, დერმული მატრიქსის დეგენერაციის, გარემოს ფაქტორებისა და მიკროორგანიზმების (Demodex folliculorum, Helicobacter pylory) როლის შესახებ (7, 2,16,34).



სურ.1 როზაცეას პათოგენეზის შესაძლო მოლეკულური მექანიზმები

გარემოს ფაქტორები, ჰორმონული დისბალანსი და მიკროორგანიზმები (დემოდექსი) ამოიციონბა ტმს-სი და სხვა რეცეპტორებით. რეცეპტორები მოლეკულა-ეფექტორების საშუალებით გზავნიან სიგნალებს. ესენია: კატელიციდინი, კალიკრეინი, მატრიქსული მეტალოპროტეაზა (მმპ), ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები (ჟრფ), აზოტის ოქსიდი (აო), ციტოკინები და ქემოკინები. ეს ეფექტორები სისხლძარღვოვანი დარღვევების მეშვეობით იწვევენ დერმის სტრუქტურის მოდიფიცირებას, კოლაგენის დეგრადაციას, ანთებითი უჯრედების ჩართულობას. ნეიტროფილებით და ლიმფოციტებით ინფილტრაცია დამატებითი წყაროა მოლეკულა-ეფექტორებისათვის.

როზაცეას ტრიგერულ ფაქტორებს მიეკუთვნება: სტრესი, ჰიპერინსოლაცია, ალკოჰოლის და ცხელი სასმელების მიღება, ადგილობრივი მოქმედების გამაღიზიანებელი კოსმეტიკური საშუალებები და სტეროიდური მალამოები (10). ჰიპერინსოლაციის როლს ადასტურებს დერმატოზის გამწვავება გაზაფხულსა და ზაფხულში, ერთემის, ტელეანგიექტაზიისა და ანთებითი ელემენტების განლაგება მზისთვის მისაწვდომ უბნებში. როზაცეათი დაავადებულ პაციენტთა 30%-ში დადგენილია ცხიმოვან ჯირკვალთა სეკრეტში პორფირინების მომატება, ენდოგენური ანტიოქსიდანტების შემცირება, რაც იწვევს კანის ბიოლოგიური სტრუქტურის დაზიანებას (19,20,31).

როზაცეას კლინიკური გამოვლინების 80%-ს სისხლძარღვოვანი ფორმები შეადგენენ, ხოლო 20%-ს - პაპულო-პუსტულური და ინფილტრაციულპროდუქციული ფორმები. სისხლძარღვოვანი ფორმების პათოგენეზს და ძირითადი სტიგმების განვითარებას (ალები, ერთემა, შეშუპება, ტელეანგიექტაზია) უკავშირებენ სახის კანის ზედაპირული სისხლძარღვების სტრუქტურულ და ფუნქციურ დარღვევებს (12,13,15,17). მნიშვნელოვანია გენეტიკური წინასწარგანწყობა. XX საუკუნის 90-იან წლებში როზაცეას განვითარების მიზეზად ყველაზე მიღებული იყო სიმპათიკური ნერვული სისტემით გამოწვეული ნეიროენდოკრინული რეგულაციის დარღვევა (17). როზაცეათი დაავადებულ

პაციენტთა კანის ბიოპტატების ჰისტოპათოლოგიური კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ენდოთელიუმის დაზიანება და, ასევე, მატრიქსული დეგენერცია (25). შეცვლილი სისხლძარღვოვანი ჰომეოსტაზი იწვევს სისხლძარღვებიდან პერივასკულურ სივრცეში ცილების, ანთებითი მედიატორების, სითხის გამოსვლას და მატრიქსულ დეგენერაციას.

დაავადების პათოგენეზში ყველაზე მნიშვნელოვანია ალების ფენომენი, რომლის განვითარება მრავალ ეგზოგენურ და ენდოგენურ ფაქტორს უკავშირდება; მათ შორისაა თერმული მექანიზმების დისრეგულაცია, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ვაზოაქტიური პეპტიდების ზემოქმედება (23,24,26)

მრავალ ავტორს მიაჩნია, რომ როზაცეას პათოგენეზის ძირითადი რგოლი სტრესია. სტრესი იწვევს ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის სისტემის აქტივაციას, სტიმულირდება სინთეზი და კატექოლამინების ექსკრეცია.

ამ პაციენტებში დადგენილია კალიკრეინ-კინინური სისტემის აქტივაცია. კინინების პროდუცირების თუნდაც უმნიშვნელო მომატება იწვევს სისხლძარღვთა განვლადობის, ტონუსის შეცვლას, მიკროცირკულაციის დარღვევას, რაც, თავის მხრივ, მყარი ჰიპერემიის და ქსოვილების შემუშების მიზეზია (26,31). ანალოგიური ცვლილებები შეიმჩნევა ნეიროცირკულაციური დისტონიის და კუჭ-ნაწლავის ფუნქციური ცვლილებების დროს. აქედან გამომდინარე, პათოლოგიურ პროცესში მრავალი ორგანოს და სისტემის ჩართულობის დამაკავშირებელი რგოლია ვაზოაქტიური პეპტიდების ჰიპერპროდუქცია.

როზაცეათი დაავადებულთა კანის მორფოფუნქციური თავისებურებები მიკროცირკულაციის დარღვევას უკავშირდება. ასეთი პაციენტების 15%-ს აღენიშნებათ მიკროცირკულარული ქსელის სისხლძარღვთა მიკროანევრიზმები, რომლებიც გარეგანი (თერმული ფაქტორები, ჰიპერინსოლაცია), ენდოგენური ზემოქმედებით ტელეანგიექტაზიებად ტრანსფორმირდებიან (12,23).

თანამედროვე ლიტერატურაში როზაცეას პათოგენეზში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის როლის შესახებ ერთიანი მოსაზრება არ არსებობს. პაციენტების გამოკვლევისას ხშირად რეგისტრირებულია ჰიპოდა ანაციდური გასტრიტი, კუჭის წყლულოვანი დაავადება, ნაწლავების ანთებითი დაავადება, ქრონიკული ჰეპატიტი (24)

. Demodex-ის სახეობას (მიკროსკოპული პარაზიტული ტკიპა) გარკვეული ადგილი უკავია როზაცეას განვითარებაში. კვლევების მიხედვით, Demodex- ი უპირატესად ბინადრობს სახეზე, ცხვირისა და ლოყების არეში. ვარაუდობენ, რომ Demodex-ის ანტიგენი იწვევს T-უჯრედული იმუნური პასუხის ინდუცირებას (28,32,33). დაზიანებულ კანში აღმოჩენილია T უჯრედების ინფილტრატები (28). ასევე სადავოა სხვა მიკროორგანიზმების, როგორცაა *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis* და *Chlamydia pneumoniae*, როლი (16). როზაცეას დროს ჟანგბადის თავისუფალ რადიკალები, სავარაუდოდ, აქტიურად მონაწილეობენ ანთებითი პასუხის განვითარებაში (20). მათ მიეკუთვნება სუპეროქსიდის ანიონები, ჰიდროქსილის რადიკალები, ასევე სხვა რეაქტიული მოლეკულები, როგორცაა მოლეკულური ჟანგბადი, სინგლეტური ჟანგბადი და H₂O₂ . ყველა მათგანს მიყვავართ ქსოვილის ჟანგვით დაზიანებამდე (19,20). შემოთავაზებულია თეორიები

ანთებით პროცესში ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების მონაწილეობის მექანიზმის შესახებ. მათ შორის, გადაჭარბებული ოქსიდაციული სტრესის ფონზე ბუნებრივი დაცვითი ფაქტორების დეაქტივაცია, პროტეინებისა და ლიპიდური ბალანსის ცვლილება. რამდენიმე მკვლევარი მიუთითებს სისხლძარღვთა კალიბრის გაზრდასა და სისხლძარღვოვანი ენდოთელიური ფაქტორის გადაჭარბებულ ექსპრესიაზე (20)

დღესდღეობით როზაცეას პათოგენეზის შესწავლისას აქცენტი გადატანილია დერმაში ანთებითი პროცესის განვითარებაზე. დადგენილია ნეიროპეპტიდების (P სუბსტანციის და ნეიროპეპტიდY) როლი ანთების მოდულაციაში. სტრესი, მექანიკური და ქიმიური სტიმული იწვევს ნეიროპეპტიდების გამოყოფას დერმული ნერვული დაბოლოებებიდან, დერმული უჯრედებიდან (17).

დერმაში ანთებას იწვევს ნეიტროფილების მიერ რეაქტიული რადიკალების პროდუქცია, კანის pH ტუტესკენ იხრება, ირღვევა კანის ეპიდერმული ბარიერი, კანი კარგავს სითხეს.

როზაცეას პათოგენეზის მნიშვნელოვანი რგოლი ჰორმონარული დისფუნქციაა, უპირველეს ყოვლისა, სასქესო ჰორმონების დისბალანსი.

რიგორც უკვე აღვნიშვნეთ, როზაცეა უფრო ხშირია ქალებში, სრული კლინიკური სურათი ყალიბდება 40-50 წლის ასაკში. ამ დროს ვითარდება ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ცენტრების დეზინტეგრაცია (ჰიპოთალამუსი), ჰიპოფიზი-გონადები-თირკმელზედა ჯირკვლების სისტემის დისფუნქცია, იცვლება სისხლძარღვთა ტონუსი, სახის არეში ირღვევა მიკროცირკულაცია. სასქესო და გონადოტროპული ჰორმონების დისბალანსი მამაკაცებშიც ვლინდება. ჩნდება შედარებითი ჰიპერესტროგენია და ჰიპოანდროგენია, რაც ასევე იწვევს სისხლძარღვთა ტონუსის დისრეგულაციას, ნეანგიოგენეზს, კანში პროლიფერაციული პროცესის გაძლიერებას.

როზაცეას პათოგენეზში იმუნური სისტემის ჩართვას ადასტურებს T-სუპრესორების შემცირება, სისხლში ცირკულირებადი იმუნური კომპლექსების კონცენტრაციის და პროანთებითი ციტოკინების კონცენტრაციის მომატება. როზაცეას ანთებითი და ინფილტრაციულ-პროდუქციული ფორმით დაავადებულებში მომატებულია კანის ქსოვილის მიმართ ანტისხეულების კონცენტრაცია.

მკვლევართა ყურადღებას იპყრობს ანტიმიკრობული პეპტიდების (ამპ) როლის შესწავლა სხვადასხვა დერმატოზთა პათოგენეზში (14,18).

ამპ წარმოადგენს რა თანდაყოლილი იმუნიტეტის ეფექტორებს, იმუნური პროცესების განვითარების კოორდინატორებს, ახორციელებს კანის ინფექციური აგენტებისგან პირველად დაცვას. ამპ ჯგუფიდან პირველად იდენტიფიცირებულია კატელიციდინები (26,27). როზაცეას დროს იმუნური რეაქციების დარღვევა გამოიხატება ამ პეპტიდის ჭარბი პროდუქციებით, რაც შემდგომ იწვევს ანთებას და სისხლძარღვოვან დარღვევას. კატელიციდინების ექსპრესიის მთავარი რეგულატორია ვიტამინი D3. სისხლში მომატებულია ზოგადი და სპეციფიკური Ig E, განსაკუთრებით როზაცეას სისხლძარღვოვანი და ანთებითი ფორმების დროს, რაც ადასტურებს ალერგიული კომპონენტის მნიშვნელობას. მნიშვნელოვანია ზრდის ფაქტორის როლი მიკროცირკულაციის დარღვევის და ანთებითი პროცესების განვითარებაში

(ვაზოდიალატაცია, სისხლძარღვთა განვლადობის მომატება). ანგიოგენეზი დაკავშირებულია ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორთან (vascular endothelial growth factor VEGF). ეს ფაქტორი დერმაში იწვევს მატრიქსული მეტალოპროტეაზების პროდუქციას, რომელთა მეშვეობით სისხლძარღვთა შემაერთებელი კარკასის ბოჭკოების დეგრადაცია ვითარდება (11,15,12,4,23). ამ ციტოკინის მომატებული ექსპრესია დადგენილია, ასევე, როზაცეათი დაავადებულებში. იმუნოჰისტოქიმიური, ელექტრონული მიკროსკოპიის და მორფომეტრიის მეთოდებით გამოვლინდა ნეოანგიოგენეზის პროცესების აქტივაცია დაავადების ანთებით და ინფილტრაციულ-პროდუქციული ფორმის დროს, რაც ახალწარმოქმნილი სისხლძარღვების რაოდენობის მომატებით დასტურდება.

როზაცეას მრავალვექტორული და რთული პათოგენეზი მოითხოვს პაციენტების გამოკვლევას კომპლესურ მიდგომას სპეციალური მეთოდების გამოყენებით: ინსტრუმენტული, იმუნოლოგიური, ჰორმონალური. ავადმყოფი კონსულტირებული უნდა იყოს მომიჯნავე სპეციალისტების მიერ (გასტროენტეროლოგი, ენდორინოლოგი, ოფთალმოლოგი).

ლიტერატურა:

1. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику Атлас - справочник. 2-е русск изд. Пер.с англ., общ.ред.акад .А.А.Кубановой М.2007
2. Ильин И.В., Санакоева Э.Г., Масюкова С.А. Современный взгляд на патогенез розацеа Эксп. и клин. дерматокосметология 2011; 1; 18 -20
3. Лоуэл А., Голдсмит Стивен И. и соат Дерматология Фицпатрика в клинической практике Изд. « Панфилова» Розацеа 2015 : 1019 -1028
4. Олисова О.Ю., Додина М.И. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. Клин дерматол и венерол.2012; 1019 - 1028
5. Потекаев Н.Н Розацеа М. Бином 2000.
6. Потеаев Н.Н. Акне и розацеа : М.2007
7. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа : современные аспекты этиологии и патогенеза Клин дерматол и венерол 2015; 1; 4-11
8. Самоделкина К.А.,Короткий Н.Г., Маяцкая Т.В. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа. Клин дерматол и венерол 2012; 3; 4-9
9. Хебиф Т.П Кожные болезни: диагностика и лечение Пер. с англ. под ред. акад. А. А Кубановой.
10. Abram K,Silm H., Maarros HL., Oona M. Rsk factors associated with rosacea . J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 565 -71
11. Aroni K.,Tsagrioni E., Kavantas N. et al A study of the pathogenesis of rosacea . : how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. Arch Dermatol Res 2008: 300: 125 -131
12. Wilkin JK. A role for vascular pathogenic mechanisms im rosacea : implications for patient care. Cutis 2008: 82 (2): 100-2

13. Webster GF. Rosacea. *Med Clin North Am* .2009 Nov (6) : 1183 -94
14. Shuber J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (Suppl 2): 13-18
15. Smith JR, Lamier VB, Brazier RM. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in rosacea. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 226-9
16. Slichicic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 ; 16: 328 -33
17. Shwab V. D., Sulk M., Seeliger S et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 1: 53-62
18. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13; 975 -80
19. Yamasaki K., Gallo RL., The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sc.* 2009 Aug; 55(2); 77-81
20. Jones DA., Rosacea, reactive oxygen species and azelaic acid. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009 ; 2(1); 26 -30
21. Kyriakis K., Palamaras I, Terzoidi S et al. Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53; 918 -9
22. Kligman A.M. A personal critique on the state of knowledge of Rosacea. *Dermatology* 2008;191 -198
23. Laguer V., Hoang V, Nguyen A et al. Angiogenesis in cutaneous disease; part II . *J Am Acad Dermatol* 2009; 61(6): 945-58
24. Lazaridou E., Giannopoulou C, Fotiadou C et al. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(1): 1345 -9
25. Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969; 100; 686-92
26. Moriziane S, Yamasaki K, Kbigting FD, Gallo RL. Cathelicidin expression and cathelicidin processing are independently controlled in keratinocytes by calcitriol, vitamin D₃, and retinoic acid. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1297 - 1307
27. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005; 352; 793- 803
28. Del Rosso JQ, Gallo RL., Kirckik et al. Why is rosacea considered to be an inflammatory disorder? The primary role, clinical relevance, and therapeutic correlations of abnormal innate immune response in rosacea - pruritus. *J Drugs Dermatol* ,2012 Jun; 11(6) 694 -700
29. Culp B., Sheinfeld N. Rosacea : A review. *Pharm Ther* 2009 2009; 34; 1; 38 -45
30. Chosidov O, Cribier B. Epidemiology of rosacea ; updated data . *Am Dermatol Venereol* 2011, 138 (suppl 2); s 124 - 8 [in French]
31. Diamantis S, Waldorf HA . Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol* 2006; 5 (1); 8-12
32. Erbagci Z., Ozgostavi O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37: 421 -5
33. Fotron F, Germaux MA, Rasseuer B, et al. Demodex and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52; 74 -87

34. Gutierrez EL, Galarza C, Ramos W et al Influence of climatic factors on the medical attentions of dermatologic disease in hospital of Lima, Peru. *An Bras Dermatol* 2010; 85(4): 461 -8

Scientific Review

Tsiskarishvili Ts., Katsitadze A., Tsiskarishvili N., Korsantia N.

**THE MODERN CONCEPTS OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ROSACEA
TSMU, DEPARTMENT OF DERMATOLOGY AND VENERE OLOGY**

Rosacea is a chronic, widespread dermatosis with a predominance of skin lesions. Clinically is manifested by the centrofacial erythema, edema, telangiectasias, papular and pustular rashes, by the development of foci of hyperplasia of the sebaceous glands and the progressive proliferation of connective tissue. The article presents the modern aspects of the etiology and pathogenesis of rosacea. In particular, the authors consider the main hypotheses of pathogenesis: vascular disorders, degeneration of the dermal matrix, environmental factors and microorganisms (*Demodex folliculorum*- *Helicobacter pylori*), the participation of adaptive and innate immunity (the role of antimicrobial peptides-cathelicidin) of pro-inflammatory cytokines (vascular endothelial factor). An important link in the pathogenesis of rosacea is hormonal dysfunctions, especially sex hormones. The literature review is ended with the conclusion that the complexity and multivectorness of the pathogenesis of rosacea creates the need for a comprehensive approach when examining patients, with the involvement of specialists in related specialties.