

Małgorzata SALAMON<sup>1</sup>  
 Anna SYSA-JĘDRZEJOWSKA<sup>1</sup>  
 Jolanta LUKAMOWICZ<sup>2</sup>  
 Jolanta LUKAMOWICZ<sup>2</sup>  
 Ewa ŚWIĄTKOWSKA<sup>2</sup>  
 Anna WOŹNIACKA<sup>1</sup>

## Stężenie wybranych cytokin prozapalnych w surowicy chorych na trądzik różowaty

Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi  
 Kierownik: Dr n. med. Ewa Świątkowska

### Dodatkowe słowa kluczowe:

trądzik różowaty  
 cytokiny  
 zapalenie  
 białko C-reaktywne  
 interleukina 6  
 interleukina 18  
 TNF-alfa

### Additional key words:

acne rosacea  
 cytokines  
 inflammation  
 C-reactive protein  
 interleukin 6  
 interleukin 18  
 TNF- $\alpha$

Praca finansowana z funduszu prac statutowych 503-1019-1 oraz pracy własnej 502-11-577 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Wstęp:** Trądzik różowaty (rosacea) jest przewlekłą chorobą skóry, częściej dotyczy kobiet w 4. i 5. dekadzie życia. Istotą choroby jest stan zapalny, który wywołany jest różnymi nie w pełni poznаныmi czynnikami. Cel: Celem badań była ocena stężenia wybranych cytokin prozapalnych - IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  oraz białka CRP u chorych na trądzik różowaty i próba określenia korelacji między ich stężeniem w surowicy a podtypem klinicznym trądziku różowatego. Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 60 chorych na trądzik różowaty (45 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku od 28-82 lat (średnio 51 lat). Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych ochotników odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku. Do określenia stężeń IL-6 oraz IL-18 wykorzystano metodę ELISA (Bender MedSystems GmbH Wiedeń, Austria). Stężenie TNF- $\alpha$  oznaczano metodą immunoenzymatyczną, chemiluminescencyjnego, sekwencyjnego testu kanapkowego IMMULITE TNF- $\alpha$ . Ilościową diagnostykę CRP in vitro oznaczano preparatem N High Sensitivity CRP (Dade Behring, Inc.) przy zastosowaniu immunonefelometrii w systemach analitycznych BN (Dade Behring, Marburg GmbH, USA). Wyniki: Mediana stężenia IL-6 u pacjentów z trądzikiem różowatym wyniosła 0,9 pg/ml w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych - 1,8 pg/ml,  $p < 0,001$ . Mediana stężenia IL-18 u chorych wyniosła 163,5 pg/ml i była istotnie wyższa w porównaniu do mediany stężenia uzyskane-go w grupie kontrolnej - 16,2 pg/ml,  $p < 0,001$ . Wykazano wyższe stężenie TNF-alfa u chorych - 5,79 pg/ml niż w grupie kontrolnej - 4,73 pg/ml,  $p = 0,060$ . Mediana stężenia CRP u pacjentów z trądzikiem różowatym wyniosła 0,095 mg/dl, a wśród badanej grupy kontrolnej - 0,12 mg/dl,  $p = 0,415$ . Nie odnotowano też istotnych statystycznie zależności pomiędzy stężeniem badanych białek a postacią trądziku różowatego. Wnioski: Zaburzone wartości stężenia IL-6 i IL-18 w surowicy osób chorych, niezależnie od postaci klinicznej, świadczą o ich roli w rozwoju stanu zapalnego w przebiegu trądziku różowatego. Zależności takich nie wykazano dla TNF- $\alpha$  i białka CRP.

**Introduction:** Rosacea is a common chronic disorder, mainly affects women in their thirties or forties. As etiology, inflammation is taken into consideration. Aim of the study: To assess the concentrations of proinflammatory cytokines: IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  and CRP protein. Material and methods: the study was performed in 60 patients (45 women and 15 men) with rosacea, median age 51 years (range 28-82 years). Twenty five healthy volunteers, sex and age matched, served as a control group. Levels of selected parameters of inflammation: IL-6, IL-18 were detected by ELISA (Bender MedSystems GmbH, Vienna Austria), level of TNF  $\alpha$  was detected by an immunoenzymatic, chemiluminescent, sequential test IMMULITE TNF- $\alpha$ , while detection of CRP was made using an immunonephelometric method using N High Sensitivity CRP (Dade Behring, Inc.). Results: The concentration of IL-6 in the group of patients was statistically significantly lower than in the control group, 0.9 pg/ml and 1.8 pg/ml respectively,  $p < 0.001$ . In the group of the patients with PPR, obtained result (0.9 pg/ml) did not differ from that the group with ETR (1.15 pg/ml),  $p > 0.05$ . The concentration of IL-18 in the patients was 163.5 pg/ml and it was statistically significantly lower than median level of this protein in the control group (16.2 pg/ml),  $p < 0.01$ . The concentration of TNF  $\alpha$  in the group of patients was 5.79 pg/ml and was higher than the level in the control group - 4.73 pg/ml; nevertheless there was no statistically significant correlations,  $p > 0.05$ . Median concentration of TNF  $\alpha$  in the patients with PPR was 4.975 pg/ml and in the patients with ETR 6.73 pg/ml,  $p > 0.05$ . Median concentration of CRP in the group with PPR was 0.085 mg/dl and with ETR 0.14 mg/dl. Conclusion: Disturbed levels of IL-6 and IL-18, independent of clinical type of rosacea, confirm their role in the development of an inflammatory state in the course of the disease. This kind of correlations was not present for TNF  $\alpha$  and CRP protein.

Adres do korespondencji:  
 Anna Woźniacka  
 Klinika Dermatologii UM w Łodzi  
 94-115 Łódź, ul. Krzemieniecka 5  
 Tel.: +42 686 79 81  
 e-mail: wozniacka@bmp.net.pl

## Wstęp

Trądzik różowaty (*rosacea*) jest chorobą zapalną, o nie w pełni wyjaśnionej etiologii, występującą zwłaszcza u kobiet w 4. i 5. dekadzie życia, mającą przewlekły i nawrotowy przebieg. Ocena się, że dermatoma to dotyczy 0,5-2% populacji [4]. Pomimo częstego występowania i wielu badań prowadzonych w tej grupie osób, nie wszystkie mechanizmy jej rozwoju zostały poznane. Wśród czynników przyczynowych rozpatrywanych jest zarażenie *Helicobacter pylori* [5,23] kolonizacja skóry nubońcem *Demodex folliculorum* [7], a także wpływ zaburzeń hormonalnych, żołądkowo-jelitowych, naczyńno-ruchowych, neuropeptydów i mediatorów zapalenia [4,8].

Obraz kliniczny zmian skórnych jest niejednorodny i zależy od czasu ich trwania oraz postaci morfologicznej. Zgodnie z wytycznymi *National Rosacea Society*, opublikowanymi w 2002 roku rozpoznanie trądziku różowatego opiera się głównie na kryteriach klinicznych, do których należy obecność tzw. rumienia przemijającego (*flushing*), rumienia trwałego, teleangiektazji, zmian zapalnych o typie grudek, krost lub drobnych guzków oraz ognisk obrzękowych lub przerostowych o charakterze „*phyma*”. Niekiedy zmianom skórnym towarzyszy przekrwienie spojówek, a pacjenci zgłaszają dolegliwości pod postacią świądu i pieczenia skóry.

Stan zapalny jest złożonym i wieloczynnikowym procesem, będącym odpowiedzią organizmu na działający bodziec, mającym na celu przywrócenie fizjologicznych funkcji narządów i tkanek. Jego przebieg w znacznym stopniu uzależniony jest od czynników endogennych [12]. Składa się z trzech głównych etapów: zwiększonego napływu krwi do zajętego obszaru, wzrostu przepuszczalności śródbłonna naczyń krwionośnych oraz nasilonego transportu, migracji leukocytów, limfocytów, monocytów z naczyń do zmienionych tkanek. Te kaskadowo przebiegające reakcje prowadzą do uwalniania mediatorów działających miejscowo i ogólnie. Wśród białek prozapalnych istotną rolę przypisuje się cytokinom, które kontrolują wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej.

Do cytokin prozapalnych należą między innymi: interleukina 1 (IL-1), interleukina 2 (IL-2), interleukina 6 (IL-6), interleukina-18 (IL-18), czynnik martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$  - *Tumor Necrosis Factor alfa*). Białko C-reaktywne (CRP - *C-reactive protein*) należy do tzw. „białek ostrej fazy” i jest czułym wskaźnikiem stanu zapalnego [1,9,12].

Celem pracy była ocena stężenia wybranych cytokin prozapalnych: IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  oraz białka CRP w surowicy chorych na trądzik różowaty, a także próba określenia korelacji między ich stężeniem a podtypem klinicznym choroby.

## Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 60 chorych na trądzik różowaty (45 kobiet i 15 mężczyzn) w wieku od 28-82 lat (średnio 51 lat), leczonych ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi w latach 2005-2006. Rozpoznanie ustalono w oparciu o kryteria opracowane przez *National Rosacea Society*. W badanej grupie postaci rumieniowa z teleangiektazjami (*erythematotelangiectatic rosacea* - ETR) stwierdzona była u 19 chorych, grudkowo-krostkowa (*papulopustular rosacea* - PPR) u

36 chorych, przerostowa (*phymatous rosacea* - PR) u 2 chorych, natomiast oczna (*ocular rosacea* - OR) u 3 chorych. Grupę kontrolną stanowiło 25 zdrowych ochotników odpowiednio dobranych pod względem płci i wieku. U wszystkich osób na podstawie wywiadu oraz badań laboratoryjnych wykluczono współistnienie procesów chorobowych i stosowanych leków, mogących wpływać na poziom oznaczanych cytokin (infekcja, alergia, choroby nowotworowe, uszkodzenie wątroby).

Stężenie IL-6 oraz IL-18 oznaczano metodą ELISA przy udziale w badaniu, które uzyskało zgodę Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. U wszystkich pobrano 7 ml krwi żyłnej do próbek separacyjnych nie zawierających antykoagulantu. Krew odwirowywano z częstością 4000 obr/min przez 10 min. Uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze -20°C w celu jednoczesnej analizy wszystkich parametrów.

Stężenie IL-6 oraz IL-18 oznaczano metodą ELISA przy użyciu komercyjnych odczynników firmy Bender MedSystems GmbH, Wiedeń, Austria, zgodnie z protokołem zalecanym przez producenta. Absorbancję odczytywano na czytniku płytek ELISA przy długości fali 450 nm. Stężenia IL-6 oraz IL-18 wyrażono w pg/ml, graniczna czułość użytego testu wynosiła 1,4 pg/ml w przypadku IL-6 oraz 9,2 pg/ml w przypadku IL-18.

Stężenie TNF- $\alpha$  w surowicy oznaczano metodą immunoenzymatyczną, chemiluminescencyjną, sekwencyjnego testu kanapkowego IMMULITE TNF- $\alpha$ . W teście tym natężenie świecenia mierzone przez lumenometr jest wprost proporcjonalne do stężenia oznaczanej substancji. Wartość progowa testu wynosi 1,7 pg/ml.

Do ilościowej diagnostyki białka C-reaktywnego (CRP - *C-reactive protein*) użyto preparat N High Sensitivity CRP (Dade Behring, Inc.) przy zastosowaniu udoskonalonej metody immunonefelometrii w systemach analitycznych BN (Dade Behring, Marburg GmbH, USA). Uzyskane wyniki, zgodnie z zaleceniem producenta, oceniono przez porównanie ze wzorcem, po wyznaczeniu krzywej referencyjnej.

Stężenia IL-6 i IL-18 oznaczono u wszystkich badanych, natomiast stężenie TNF- $\alpha$  u 42, a stężenie CRP u 40 chorych.

W analizie statystycznej wykorzystano dwustronny test *Fishera*. Korelację uznawano za istotną statystycznie przy  $p < 0,05$ .

## Wyniki

W całej analizowanej grupie chorych stężenie IL-6 u pacjentów z trądzikiem różowatym było istotnie niższe (0,9 pg/ml) w porównaniu mediana stężenia (1,8 pg/ml) w grupie kontrolnej zdrowych osób,  $p < 0,001$ .

Stężenie IL-18 u chorych na *rosacea* (163,5 pg/ml) było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do stężenia w grupie kontrolnej (16,2 pg/ml),  $p < 0,001$ .

Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w stężeniu TNF- $\alpha$  u chorych na trądzik różowaty (5,79 pg/ml) w porównaniu do grupy kontrolnej (4,73 pg/ml),  $p > 0,05$ .

W analizowanej grupie stężenie CRP u chorych z trądzikiem różowatym (0,095 mg/dl) nie różniło się istotnie statystycznie od stężenia określonego w grupie kontrolnej (0,12 mg/dl),  $p > 0,05$ . Wyniki zawarto w tabeli I.

Poddano również analizie wyniki stężenia wybranych parametrów stanu zapalnego w zależności od postaci trądziku różowatego. Ze względu na niską liczbę obserwacji postaci ocznej i przerostowej wyniki odniesiono jedynie do postaci grudkowo-krostkowej i rumieniowej z teleangiektazjami. Uzyskane wyniki przedstawia tabela II.

W grupie pacjentów z ETR stężenie IL-6 wynosiło 1,15 pg/ml i nie różniło się istotnie od stężenia tego parametru w grupie pacjentów z PPR - 0,9 pg/ml,  $p = 0,357$ . Śred-

nie stężenie IL-18 u pacjentów z ETR wynosiło 152,8 pg/ml natomiast w grupie chorych z PPR miało wartość 166,1 pg/ml,  $p = 0,87$ . Średnie stężenie TNF- $\alpha$  u pacjentów z postacią miało wartość ETR 6,73 pg/ml a w postaci PPR wyniosło 4,975 pg/ml. Różnice nie miały cech istotności statystycznej,  $p = 0,222$ . Średnie stężenie CRP chorych z ETR wynosiło 0,14 mg/dl natomiast u pacjentów z PPR - 0,085 mg/dl. Wyniki miały wartości porównywalne i nie różniły się istotnie statystycznie,  $p = 0,45$ .

## Omówienie

Pośród wielu czynników mających wpływ na powstawanie zmian trądzikowych rozpatrywany jest udział neuromediatorów i mediatorów zapalenia. Teorię zapalną potwierdza obraz histopatologiczny, w którym poza charakterystycznym rozszerzeniem drobnych naczyń widocznym już we wczesnych okresach choroby, obserwuje się okłonaczyniowy naciek zapalny złożony z histiocytów, limfocytów a także komórek plazmatycznych. Wielu autorów podnosi znaczenie procesu zapalnego, który przyczynia się do rozwoju typowych dla trądziku różowatego wykwitów grudkowych, krostkowych, guzków, co w efekcie prowadzi do zwłóknienia i powstawania form przyrosłych o typie *phyma* [16].

Wśród neuromediatorów dotychczas największą rolę w patogenezie *rosacea* przypisuje się substancji P (SP) [13,18]. Białko to jest uwalniane przez zakończenia aferentnych, bezmielinowych włókien typu C oraz mielinowych typu A delta [20,21]. Włókna te zawierają przede wszystkim SP oraz neorokininę A i CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), zaś we włóknach unerwiających struktury w obrębie skóry właściwej stwierdza się ponadto obecność VIP (*vasoactive intestinal peptide*) [22] i to właśnie SP, CGRP oraz VIP odpowiadają w największym stopniu za rozszerzenie naczyń. U chorych na *rosacea* stwierdza się większą liczbę włókien nerwowych oraz wzrost stężenia substancji P w obszarach zmienionej skóry. [14,18]. Mediatory zapalenia, do których należą histamina, leukotrieny i cytokiny zwiększają wrażliwość zakończeń włókien bezmielinowych, co prowadzi do przedłużenia reakcji zapalnej [12].

Substancja P wywołuje degranulację komórek tucznych i uwolnienie histaminy oraz TNF- $\alpha$  [2], aktywując ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1 na komórkach śródbłonna nasila napływ komórek zapalnych. W literaturze istnieją pewne kontrowersje dotyczące wpływu SP na IL-6. Jedni autorzy uważają, że stymuluje ona komórki do produkcji IL-6 [26], inni natomiast, że hamuje jej syntezę [17].

Interleukina 6 stanowi jedną z najważniejszych i najbardziej wielokierunkowo działających cytokin. Produkowana jest przez monocyty, makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonkowe, keratynocyty, mastocyty, limfocyty T a także komórki nowotworowe. Jej produkcja aktywowana jest przez lipopolisacharyd ścian bakterii (LPS), a także inne cytokiny pozapalne jak: IL-1, TNF- $\alpha$ , czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF) i interferon gamma.

Interleukina-6 jest również głównym

Tabela I

## Stężenia oznaczanych białek prozapalnych u chorych na trądzik różowaty i w grupie kontrolnej.

Serum concentrations of selected proinflammatory proteins in rosacea patients and control group.

	Grupa chorych			Grupa kontrolna			p
	Mediana	Max	Min	Mediana	Max	Min	
IL-6 [pg/ml]	0,9	30,7	0,2	1,8	9,4	0,8	<0,001
IL-18 [pg/ml]	163,5	512,4	1,2	16,2	502,7	0	<0,001
TNF-alfa [pg/ml]	5,795	8,33	4,14	4,73	9,79	4	>0,05
CRP [mg/dl]	0,095	1,22	0,02	0,12	0,43	0,02	>0,05

Tabela II

## Stężenia oznaczanych białek prozapalnych u chorych z postacią rumieniowo-teleangiektatyczną i grudkowo-krostkową.

Serum concentrations of selected proinflammatory proteins in patients with erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea

	PPR			ETR			p
	Mediana	Dolny kwartył	Górnny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górnny kwartył	
IL-6 [pg/ml]	0,9	0,6	1,2	1,15	0,75	1,25	>0,05
IL-18 [pg/ml]	166,1	79,7	254,5	152,8	81,5	216,7	>0,05
TNF-alfa [pg/ml]	4,975	4,3	7,08	6,73	6,34	7,54	>0,05
CRP [mg/dl]	0,085	0,03	0,22	0,14	0,06	0,44	>0,05

PPR – (papulopustular rosacea)-postać grudkowo-krostkowa trądziku różowatego

ETR – (erythematotelangiectatic rosacea) postać rumieniowa z teleangiektazjami trądziku różowatego

mediatorem reakcji ostrej fazy, do której dochodzi w wyniku uszkodzeń tkanek, a także mediatorem będącego ich następstwem zapalenia [11]. Indukuje syntezę białek ostrej fazy w wątrobie – CRP i białka amyloidu A surowicy, a także uwalnianie ACTH przez komórki przysadki mózgowej. ACTH zwrótnie indukuje produkcję kortyzolu, działającego hamująco na syntezę IL-6 oraz innych cytokin zapalenia.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest publikacji omawiających wpływ IL-6 na rozwój zmian w przebiegu trądziku różowatego. Uzyskane wyniki własne wskazują na istotne statystycznie niższe jej stężenie u chorych aniżeli w porównywalnej grupie osób zdrowych. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy obrazem klinicznym zmian skórnych a stężeniem tej cytokiny w surowicy. Aczkolwiek trudno jest wytłumaczyć mechanizm tego zjawiska, to jednak wynikać to może z hamującego wpływu substancji P na syntezę IL-6.

Ważną cytokiną o działaniu immunostymulującym i prozapalnym jest również IL-18, która w organizmie pobudza produkcję IFN- $\gamma$ , stymuluje aktywność komórek naturalnie cytotoxycznych oraz swoistych limfocytów T cytotoxycznych. Interleukina 18 jest cytokiną o wielokierunkowym działaniu, która pełni ważną rolę w odporności związanej z aktywnością zarówno limfocytów Th1 jak i Th2. Wywiera efekt immunostymulujący, przeciwnowotworowy oraz hamuje angiogenezę. IL-18 posiada receptor na keratynocytach. Jeszcze do niedawna była uważana za cytokinę hamującą proces alergiczny, pobudzającą wydzielanie IFN- $\gamma$  i dominację limfocytów Th1. Ostatnie doniesienia wskazują na znacznie podwyższony poziom IL-18 w surowicy pacjentów z chorobami alergicznymi, sugerując jej udział zwłaszcza w atopowym zapaleniu skóry, wskazując iż cytokina ta może być uważa-

na jako marker zapalenia wykorzystywany do prognozowania przebiegu tej choroby [6,10,24,25,27]. W piśmiennictwie brak jest doniesień dotyczących udziału tej cytokiny w patogenezie trądziku różowatego.

W badaniach własnych stwierdzono podwyższone stężenie tej cytokiny u chorych w porównaniu do grupy osób zdrowych, co może świadczyć o etiopatogenetycznym wpływie białka na rozwój zmian klinicznych.

Jedną z najważniejszych cytokin prozapalnych jest czynnik martwicy nowotworów alfa. Swoją nazwę zawdzięcza cytotoxycznemu działaniu w stosunku do wielu linii komórek nowotworowych. Białko to uruchamia mechanizmy prowadzące do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia wolnych rodników, co w konsekwencji przyczynia się do zapoczątkowania apoptozy komórki. Ponadto TNF- $\alpha$  jest związany ze wzrostem produkcji białek ostrej fazy, w tym również CRP. W badaniach Bartona [3] wśród pacjentów z postacią oczną trądziku różowatego nie wykazano obecności TNF- $\alpha$  w filmie łzowym, natomiast obserwowano znaczące podwyższenie stężenia interleukiny 1- $\alpha$ , co wskazywać może na udział innej cytokiny w patomechanizmie suchości oka oraz zaburzeń ukrwienia rogówki.

Wyniki własne wskazują na nieznacznie wyższe stężenia TNF- $\alpha$  w surowicy pacjentów z rosacea w porównaniu do grupy kontrolnej, co może być spowodowane stymulującym wpływem substancji P [2].

Białko CRP należy do tzw. „białek ostrej fazy”. Jest syntetyzowane w wątrobie i w sposób bardzo czuły odzwierciedla reakcje zapalne zachodzące w organizmie. Istotny wzrost stężenia w surowicy i osoczu następuje w większości stanów zapalnych. Zwiększenie stężenia odnotowano także w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobach układu sercowo-naczyniowego, często przebiegających z nadciśnieniem, w chorobach

naczyń obwodowych, oraz w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego, w cukrzycy, otyłości [15].

W uzyskanych wynikach własnych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy stężeniem CRP u osób z trądzikiem a grupą zdrowych ochotników, a także w różnych podtypach klinicznych choroby. Wydaje się więc, iż lokalny stan zapalny skóry nie wpływa na stężenie tego białka.

Wielu autorów sugeruje podłoże zapalne trądziku różowatego [16], wskazując na typowe zapalne wykwyty w postaci grudkowo-krostkowej, jak również na zmiany pod postacią guzków, ognisk włókniń oraz przerosłych wykwitów o typie phyma. Za teorią o zapalnym podłożu tej choroby przemawia również fakt wykorzystania w leczeniu rosacea antybiotyków z grupy tetracyklin, które już w niewielkich dawkach wykazują działanie przeciwzapalne [19].

Aczkolwiek patomechanizm rozwoju zmian skórnych w przebiegu trądziku różowatego jest złożony i nie w pełni poznany, to jednak istotną rolę odgrywa w nim proces zapalny. W świetle przeprowadzonych badań wydaje się, że zmiany zlokalizowane w obrębie twarzy nie wpływają istotnie na stężenie TNF- $\alpha$  i CRP w surowicy krwi. Statystycznie wyższe stężenie IL-18 może natomiast wskazywać na udział tej cytokiny w etiopatogenezie trądziku różowatego.

## Piśmiennictwo

- Asadullah K., Sterry W., Trefzer U.: Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. Clin. Exp. Dermatol. 2002, 27, 578.
- Azzolina A., Bongiovanni A., Lampiasi N.: Substance P induces TNF-alpha and IL-6 production through NF kappa B in peritoneal mast cells. Biochim. Biophys. Acta. 2003, 1643, 75.
- Barton K., Monroy D.C., Nava A. et al.: Inflammatory cytokines in the tears of patients with ocular rosacea. Ophthalmology. 1997, 104, 1868.
- Buechner S.A.: Rosacea: an update. Dermatology. 2005, 210, 100.
- Deron E., Kiec-Swierczynska M.: The role of Helicobacter pylori in the development of skin diseases. Med. Pr. 2002, 53, 333.
- El-Mezayen R.E., Matsumoto T.: In vitro responsiveness to IL-18 in combination with IL-12 or IL-2 by PBMC from patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. Clin. Immunol. 2004, 111, 61.
- Forton F., Germaux M.A., Brasseur T. et al.: Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 52, 74.
- Górkiewicz-Petkow A., Kałużna L.: Prerosacea - patogeneza i leczenie. Dermatologia estetyczna, 2001, 6, 252.
- Holman D.M., Kalaaji A.N.: Cytokines in dermatology. J. Drugs Dermatol. 2006, 5, 520.
- Hon K.L., Leung T.F., Wong C.K. et al.: Serum concentration of IL-18 correlates with disease extent in young children with atopic dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2004, 21, 619.
- Ito A., Itoh Y., Sasaguri Y. et al.: Effects of interleukin-6 on the metabolism of connective tissue components. Arthritis Rheum. 1992, 35, 1197.
- Kowalski M.: Immunologia kliniczna. Immunologia zapalenia, Łódź, 2000
- Kürkcüoğlu N., Alaybeyi F.: Substance P immunoreactivity in rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 1991, 25, 725.
- Lonne-Rahm S., Nordlind K., Edström D.W. et al.: Laser treatment of rosacea: a pathoetiologic study. Arch. Dermatol. 2004, 140, 1345.
- Madaliński K., Gregorek H., Szczepańska-Szerej H. i wsp.: Test CRP wysokiej czułości w diagnostyce i monitorowaniu chorób reumatycznych. Reumatologia 2005, 43, 315.
- Millikan L.E.: Rosacea as an inflammatory disorder

- der: a unifying theory? *Cutis*, 2004, 73, 5.
17. **Park Y.M., Kim C.W.**: The effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on interleukin-6 synthesis in cultured human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 1999, 22, 17.
  18. **Powell F.C., Corbally N., Powell D.**: Substance P and rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993, 28, 132.
  19. **Sapadin A.N., Fleischmajer R.J.**: Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *Am. Acad. Dermatol.* 2006, 54, 258.
  20. **Scholzen T., Armstrong C.A., Bunnet N.W. et al.**: Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. *Exp. Dermatol.* 1998, 7, 81.
  21. **Scholzen T., Brzoska T., Kalden D.H. et al.**: Effect of ultraviolet light on the release of neuropeptides and neuroendocrine hormone in the skin: mediators of photodermatitis and cutaneous inflammation. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1999, 4, 55.
  22. **Slominski A., Wortsman J.**: Neuroendocrinology of the skin. *Endocr. Rev.* 2000, 21, 457.
  23. **Szlachcic A.**: The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002, 16, 328.
  24. **Tanaka H., Miyazaki N., Ohashi K. et al.**: IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 107, 331.
  25. **Tanaka T., Tsutsui H., Yoshimoto T. et al.**: Interleukin-18 is elevated in sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001, 125, 236.
  26. **Teresiak E., Czarnecka-Operacz M.**: Udział substancji P, naczynioaktywnego peptydu jelitowego oraz czynnika wzrostu nerwów w patogenezie stanu zapalnego wybranych dermatoz. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2005, 4, 183.
  27. **Wong C.K., Ho C.Y., Ko F.W. et al.**: Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (INF-g, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 2001, 125, 177.