Czynniki infekcyjne w etiopatogenezie trądziku różowatego

Infectious agents in the pathogenesis of rosacea

Dorota M. Mehrholz, Roman Nowicki, Wioletta M. Barańska-Rybak

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegl Dermatol 2016, 103, 323–329
DOI: 10.5114/dr.2016.61783

SŁOWA KLUCZOWE:
Helicobacter pylori, etiologia, trądzik różowaty, nużeniec ludzki, *Staphylococcus epidermidis*.

KEY WORDS:
Helicobacter pylori, etiology, rosacea, Demodex folliculorum, Staphylococcus epidermidis.

STRESZCZENIE

Trądzik różowaty to przewlekłe schorzenie zapalne skóry twarzy. Objawy zależą od stopnia zaawansowania procesu chorobowego – fazy rumieniowo-teleangiektatycznej, grudkowo-krostkowej, postaci przerostowej. Opisywana jest również postać oczna trądziku różowatego. Ważną rolę w etiopatogenezie postaci grudkowo-krostkowej oraz ocznej trądziku różowatego odgrywa modulacja odpowiedzi immunologicznej spowodowanej przez mikroorganizmy bytujące na skórze chorych. Połączenie ligandów bakteryjnych z receptorami naskórkowymi indukuje kaskadę zapalną. Dochodzi do poszerzenia naczyń krwionośnych oraz chemotaksji białych krwinek, co zmienia warunki środowiska skóry i toruje drogę dla namnażania się drobnoustrojów. Mikroorganizmy, takie jak nużeniec ludzki, *Bacillus oleronium*, *Staphylococcus epidermidis, Chlamydia pneumoniae* i *Helicobacter pylori*, pełnią funkcję w patogenezie trądziku różowatego.

ABSTRACT

Acne rosacea is a chronic inflammatory skin disease that affects the face. The symptoms depend on the stage of the disease. The first stage is characterized by erythema and telangiectasia. This is followed by a papulopustular phase and a phymatous type in the final stages. An ocular type of rosacea is described in the literature as well. In the etiopathogenesis of papulo-pustular and ocular types of rosacea, inflammatory response modulation caused by microorganisms living on the skin play a key role. Binding of bacterial ligands with epidermal receptors leads to induction of the inflammatory cascade. This leads to vasodilation and white blood cell chemotaxis, which causes a change in the microenvironment of the skin that assists in microorganism proliferation. Microorganisms such as Demodex folliculorum, Bacillus oleronius, Staphylococcus epidermidis, Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori play a crucial role in the pathogenesis of rosacea.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Dorota M. Mehrholz
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel.: +48 515 157 137
e-mail: mehrholz@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

Trądzik różowaty (*acne rosacea* – AR) jest przewlekłą chorobą zapalną skóry twarzy [1]. Schorzenie spotykane jest najczęściej wśród mieszkańców północnej i zachodniej Europy, a także w Ameryce Północnej [2]. Osoby o jasnym fototypie skóry są szczególnie narażone na wystąpienie AR. Liczba do-

rosłych chorych na AR w populacji europejskiej mieści się w granicach od 1% do 20% [3]. Szacuje się, że przytoczone dane dotyczące chorobowości mogą być zaniżone [4]. Zapadalność jest największa w trzeciej i czwartej dekadzie życia; wśród chorych przeważa płeć żeńska [5].

Trądzik różowaty to choroba o postępującym przebiegu [4]. Pierwsze objawy pojawiają się w drugiej dekadzie życia. Zmiany zlokalizowane są w centralnej części twarzy, w miejscach wzmożonej aktywności gruczołów łojowych, takich jak czoło, policzki, nos oraz broda. Klasycznie wyróżnia się cztery postaci AR: rumieniowo-teleangiektatyczną (ETR), grudkowo-krostkową (PPR), przerostową (PhR) oraz oczną. Początkowo występuje skłonność do częstego powstawania rumienia na skórze policzków, nosa, brody i czoła [4], który z czasem utrwala się i dochodzi do powstania teleangiektazji. Pojawienie się grudek i krostek jest oznaką progresji i zaostrzenia choroby [6]. Pełny rozwój AR oraz wyraźny postęp następuje w trzeciej dekadzie życia. Zmiany przerostowe, umiejscowione głównie na nosie, obserwuje się częściej u mężczyzn w wieku 40–50 lat [1].

Histopatologicznie w obraz choroby wpisana jest obecność poszerzonych naczyń krwionośnych i limfatycznych. Występuje obrzęk oraz naciek komórek stanu zapalnego – limfocytów T, makrofagów i komórek tucznych. Widoczna jest elastoza słoneczna – zwyrodnienie włókien elastynowych. W postaci grudkowo-krostkowej naciek zapalny o największej gęstości występuje w pobliżu jednostki włosowo-łojowej [7].

ROLA PEPTYDÓW PRZECIWDROBNOUSTROJOWYCH ORAZ CZYNNIKÓW EGZOGENNYCH I ENDOGENNYCH W PATOGENEZIE CHOROBY

Istnieje wiele hipotez dotyczących etiopatogenezy schorzenia. Początkowo występowanie objawów choroby wiązano tylko z nadreaktywnością naczyń krwionośnych i klasyfikowano AR jako nerwicę naczynioruchową [8]. Obecnie uważa się, że podłoże choroby jest wieloczynnikowe [9].

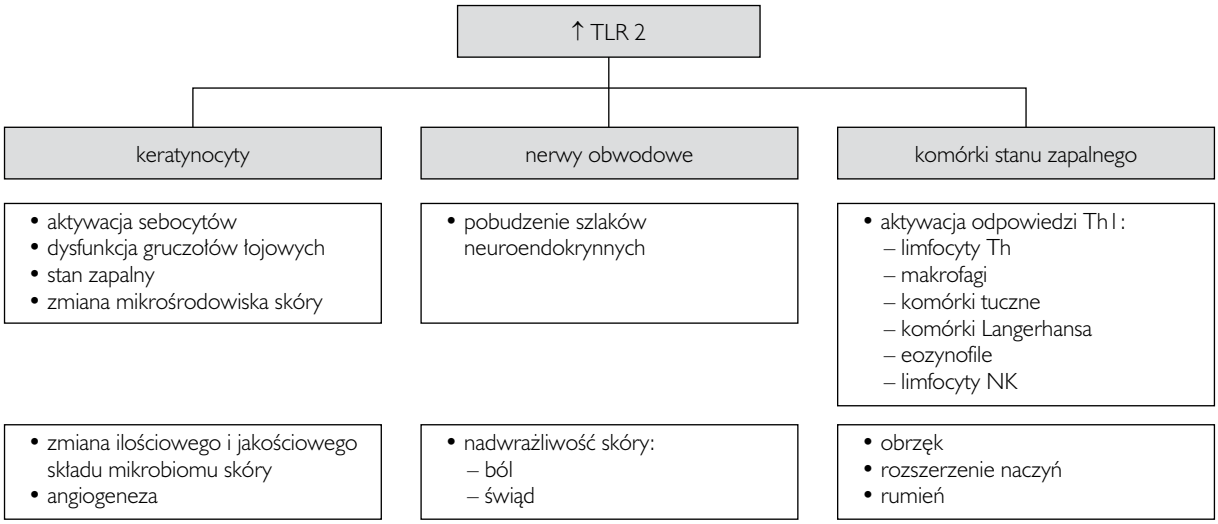
Współwystępowanie predyspozycji genetycznej oraz zewnętrznych czynników zaostrzających przyczynia się do nadaktywności szlaków neuroendokrynnych oraz rozwoju stanu zapalnego [2, 10]. Do głównych czynników zaostrzających AR zalicza się: stres, spożywanie ostrych potraw i alkoholu, zmiany temperatury, ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe oraz czynniki infekcyjne [6].

Wykazano, że predyspozycja genetyczna wraz z czynnikami zaostrzającymi przebieg choroby prowadzi do powstania stresu retikulum endoplazmatycznego [11]. W przebiegu AR dochodzi do nadekspresji katelicydyny, której synteza regulowana jest przez dwa różne szlaki sygnałowe. Istnieje szlak zależny od witaminy D oraz niezależna od witaminy D droga aktywacji syntezy katelicydyny, przy czym receptor TLR 2 (ang. *toll like receptor* 2) odgrywa główną rolę w inicjacji drugiej ścieżki [11]. Receptory TLR 2 stwierdza się na komórkach stanu zapalnego, nerwach obwodowych oraz powierzchni keratynocytów (ryc. 1). Aktywacja obecnego na powierzchni keratynocytów TLR 2 aktywuje czynnik transkrypcyjny NF-κB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), a ten pobudza c/EBPa (ang. *CCAAT-enhancer binding protein alpha*). Powstaje katelicydyna, która jest prekursorem aktywnego peptydu przeciwdrobnoustrojwego – LL-37. Pod wpływem proteazy serynowej – kalikreiny 5 – dochodzi do wytworzenia aktywnej formy LL-37 [12, 13].

Zwiększona ekspresja LL-37 prowadzi do tworzenia nowych naczyń krwionośnych poprzez zwiększone stężenie czynnika wzrostu naczyń krwionośnych (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF). Następują również zaburzenia funkcjonowania gruczołów łojowych. Ponadto LL-37 indukuje stan zapalny. Pobudzenie kaspazy 1 poprzez LL-37 aktywuje NLRP3 (receptor obecny na komórkach stanu zapalnego), co skutkuje wydzieleniem interleukin i cytokin prozapalnych. Układ Th1 odgrywa istotną rolę w odpowiedzi zapalnej towarzyszącej AR. Komórkami o najwyższej aktywności w początkowym okresie choroby są limfocyty T pomocnicze, makrofagi oraz komórki tuczne. W postaci grudkowo-krostkowej AR następuje aktywacja komórek Langerhansa, eozynofilów i limfocytów NK [10]. Dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, obrzęku oraz rozwoju utrwalonego rumienia (ryc. 2).

UDZIAŁ DROBNOUSTROJÓW W ROZWOJU POSTACI GRUDKOWO-KROSTKOWEJ TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

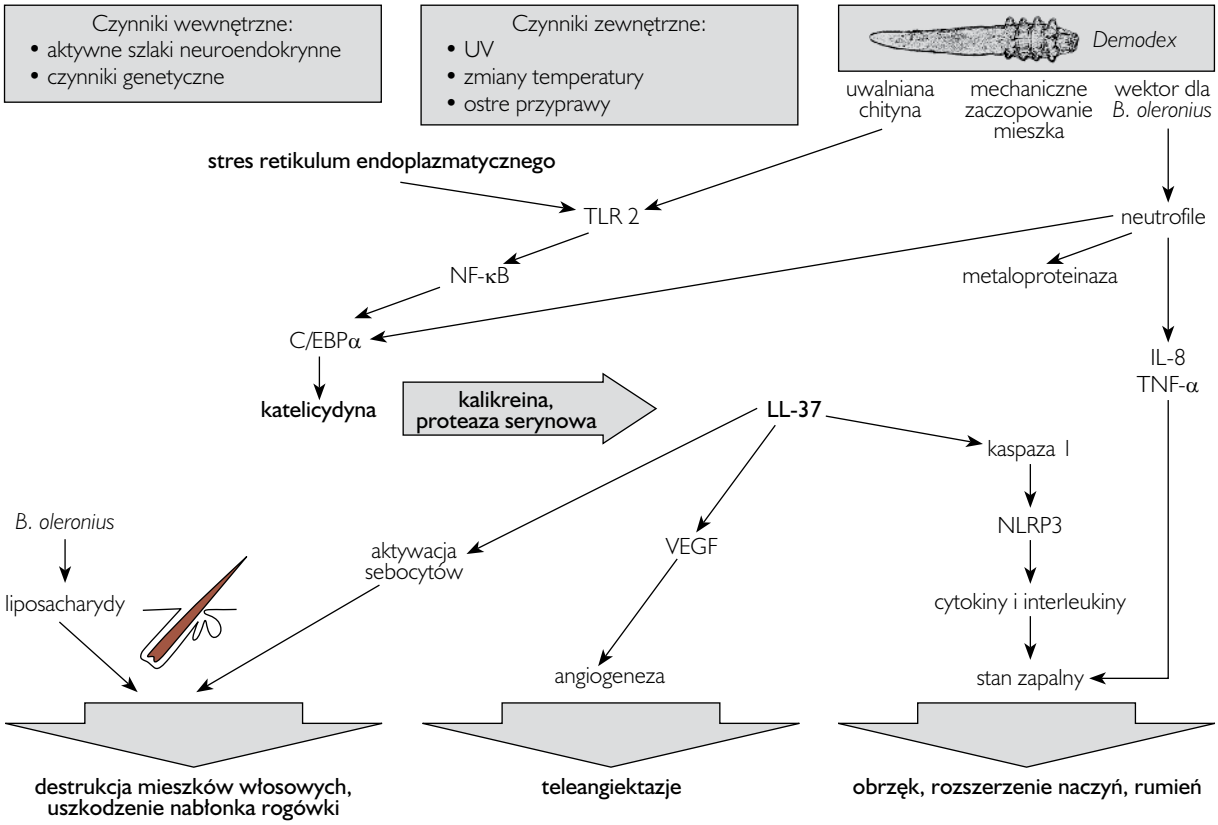
Rola czynników infekcyjnych w patogenezie AR jest coraz lepiej zbadana. Ocenia się, że takie patogeny, jak *Demodex folliculorum, Bacillus oleronius, Helicobacter pylori, Staphylococcus epidermidis* i *Chlamydophila pneumoniae*, mogą odgrywać rolę w stymulacji odpowiedzi immunologicznej i przyczyniać się do powstania AR [14]. Wiele z wymienionych drobnoustrojów należy do flory fizjologicznej człowieka, dlatego trudno jednoznacznie udowodnić ich znaczenie dla rozwoju choroby. Określa się, że niektóre patogeny pełnią ważną funkcję w indukcji stanu zapalnego, natomiast inne, ze względu na charakterystyczne warunki środowiskowe występujące na chorobowo zmienionej skórze, stwierdza się w zwiększonej ilości u osób z AR.



Rycina 1. Obecność receptora TLR 2 w różnych komórkach i wpływ jego aktywacji na obecność objawów trądziku różowatego

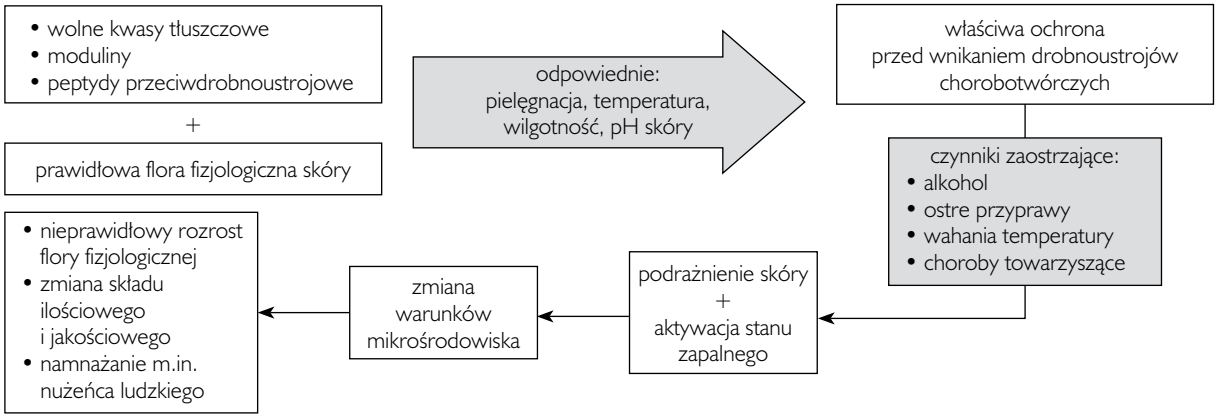
Figure 1. *TLR 2 expression on various cells and influence of its activation on rosacea symptoms*

Skóra jest miejscem bezpośredniego kontaktu z różnego rodzaju patogenami. Na jej powierzchni znajdują się mikroorganizmy (bakterie i grzyby), które ściśle współdziałają z układem immunologicznym i chronią przed atakiem chorobotwórczych czynników infekcyjnych. Do substancji chroniących skórę przed atakiem drobnoustrojów chorobotwórczych zalicza się wolne kwasy tłuszczowe, moduliny rozpuszczalne w fenolach oraz peptydy przeciwdrobnoustrojowe [15]. Skład mikrobiomu jest ściśle uzależniony od warunków środowiska skóry, czyli temperatury, pH, wilgotności i składu lipidowego, na które ma wpływ płeć, wiek i choroby towarzyszące [14, 16]. Nie bez znaczenia jest również sposób pielęgnacji skóry, stosowane środki myjące, maści, kremy, emolienty i produkty kosmetyczne (ryc. 3).



Rycina 2. Ścieżka patogenetyczna trądziku różowatego

Figure 2. *Etiopathogenic pathway of rosacea*



Rycina 3. Zmiany mikrobiomu skóry w trądziku różowatym

Figure 3. *Skin microbiome changes in rosacea*

Mikroorganizmy flory fizjologicznej człowieka wykazują obecność ligandów dla receptorów znajdujących się na keratynocytach. Nadaktywne receptory TLR 2 i NALP3 indukują kaskadę zapalną [13, 17]. Stymulacja keratynocytów prowadzi do uwolnienia chemokin i cytokin zapalnych oraz pobudzenia angiogenezy poprzez produkcję czynników wzrostu naczyń i stymulowanej przez proteazę serynową katelicydyny [2, 12]. Obecny na skórze stan zapalny i związana z tym zmiana warunków środowiskowych na skórze powodują zmiany jakościowe i ilościowe mikrobiomu pacjenta. Specyficzne warunki sprzyjają namnażaniu m.in. nużeńca ludzkiego i gronkowców skórnych koagulazoujemnych (*S. epidermidis*). Nowe organizmy zasiedlające skórę w dalszym ciągu stymulują układ immunologiczny, co prowadzi do znacznego poszerzenia naczyń krwionośnych, nasilenia chemotaksji i w efekcie ewolucji postaci rumieniowej AR do postaci grudkowo-krostkowej [14].

NUŻENIEC LUDZKI I *BACILLUS OLERONIUS*

Nużeniec ludzki (*Demodex folicullorum* – DF) to należący do gatunku roztoczy pasożyt jednostki włosowo-łojowej ludzkiej skóry. Odkryty został w 1841 roku przez Jakuba Henlego, a jego rolę w etiopatogenezie AR opisano już w 1961 roku [18, 19]. To organizm saprofityczny skóry, a jego nosicielstwo występuje u 100% populacji [20].

Uważa się, że pasożyt ten odgrywa ważną rolę w patogenezie AR. Infestacja DF wiąże się przede wszystkim z formą grudkowo-krostkową oraz oczną AR. Istnieją trzy główne hipotezy wyjaśniające rolę DF w AR (ryc. 2) [21]:

1) Indukcja stanu zapalnego i aktywacja układu immunologicznego

Wykazano, że chityna uwalniana z DF powoduje stymulację TLR 2 na keratynocytach, co prowadzi do powstania zmian zapalnych, rumieniowych oraz zaburzenia funkcjonowania gruczołów łojowych [22]. Stwierdzono, że przeciwciała przeciwko DF są obecne głównie u osób dotkniętych AR (22–31% pacjentów) [20]. Uważa się, że występowanie powyżej 5 osobników w jednym mieszku włosowym ma znaczenie patogenetyczne, przy czym im więcej jest pasożytów, tym większy poziom aktywacji układu odpornościowego i nasilenie objawów AR [17]. Nużeniec ludzki jest uznawany za kofaktor reakcji zapalnej w organizmie, ponieważ ilość roztoczy koreluje z poziomem aktywacji układu immunologicznego [17].

2) Mechaniczne zaczopowanie mieszka przez dużą liczbę roztoczy

Obecność DF stwierdza się w wydzielinie z jednostki włosowo-łojowej u 90,2% pacjentów z AR, przy czym u zdrowych osób odsetek ten wynosi tylko 11,9% [17]. Ponadto większe zagęszczenie patogenu w jednostkach włosowo-łojowych koreluje z występowaniem AR. Taka zależność nie występuje natomiast w zdrowej populacji oraz u osób dotkniętych trądzikiem pospolitym lub też toczniem rumieniowatym układowym [20].

3) Wektor dla innych patogenów – *Bacillus oleronius*

Nużeniec ludzki ma swój mikrobiom, który składa się z kilkunastu do nawet kilkudziesięciu gatunków bakterii. Stwierdzono różnice w składzie flory DF w zależności od stanu chorobowego skóry, z jakiej został wyizolowany. Największą ilość DNA różnych szczepów bakteryjnych wyizolowano od DF bytującego u pacjentów z postacią grudkowo-krostkową AR, mniejszą u pacjentów z postacią rumieniową, natomiast najuboższa flora występowała na DF zasiedlającym zdrową skórę. Najliczniejsze grupy bakterii bytujących na DF stanowiły *Firmicutes*, *Proteobacteriae* oraz *Actinobacteriae* [3]. W 2015 roku Maurillo i wsp. wyizolowali z DF od pacjentki z postacią rumieniowo-teleangiektatyczną AR bakterię *Bartonella quintana*. Jest ona czynnikiem etiologicznym gorączki okopowej i zapalenia wsierdzia. Bakteria jest przenoszona przez wesz ludzką, przy czym okazuje się, że różne gatunki

roztoczy (m.in. DF) mogą być wektorem transmisji zakażenia. Nie ma żadnych dowodów na to, że *B. quintana* wpływa na rozwój AR [23].

Uważa się, że tylko jeden gatunek bytujący na DF – *Bacillus oleronius* – odgrywa rolę w patogenezie AR [24]. Tę Gram-ujemną bakterię opisano w 1995 roku, a wyizolowano ją z jelita cienkiego termitów [25]. Rola *B. oleronius* w patogenezie AR jest dobrze udowodniona. Znana jest też ścieżka pobudzenia układu immunologicznego mediowana przez ten patogen (ryc. 2). Wykazano, że antygeny *B. oleronius* inicjują stan zapalny, a dwa peptydy o określonych masach cząsteczkowych (83 i 62 kDa) są szczególnie immunogenne [24]. Białka bakteryjne mają zdolność aktywacji neutrofilów, uwalniania metaloproteinaz oraz syntezy katelicydyny. Wydzielane są cytokiny prozapalne – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor* α – TNF-α) oraz interleukina (IL)-8 – stymulujące rozwój stanu zapalnego wokół mieszka włosowego [26]. Ponadto liposacharydy bakteryjne powodują destrukcję ściany mieszka włosowego, wpływają negatywnie na migrację komórek naskórka, a w przypadku zajęcia rzęs uszkadzają nabłonek rogówki (postać oczna AR) [24]. Wykazano ponadto pozytywną korelację między reaktywnością surowicy na antygeny *B. oleronius* a postacią rumieniowo-naczyniową AR [27, 28].

NUŻYCA

Nużeniec ludzki należy do gatunku roztoczy. Jego obecność na skórze, w przeciwieństwie do np. świerzbowca ludzkiego, jest dość dobrze tolerowana przez układ immunologiczny. Niemiej jednak uważa się, że saprofit ten wywołuje objawy skórne określane wspólnym mianem nużyca [29]. Zapadalność jest największa powyżej 40. roku życia, a manifestacja kliniczna nużycy wiąże się z obecnością wykwitów zlokalizowanych okołomieszkowo. Największe nasilenie zmian występuje na twarzy i owłosionej skórze głowy [29]. Najczęściej zajmowanymi okolicami są: okołooczna, okołoustna oraz okołouszna. Charakterystyczna jest asymetryczna dystrybucja wykwitów [29].

Wyróżnia się dwie formy nużycy: pierwotną i wtórną. Postać pierwotna charakteryzuje się obecnością zmian skórnych w obrębie jednostki włosowo-łojowej bez współwystępowania trądziku, zapalenia okołoustnego lub też AR. Warunkiem koniecznym do rozpoznania nużycy jest stwierdzenie zwiększonej liczby roztoczy izolowanych z aktywnych wykwitów – powyżej 5 osobników na 1 cm^2. Trzecie kryterium to uzyskanie remisji choroby po miejscowych lub systemowych lekach przeciwpasożytniczych, przy czym nie mogą to być antybiotyki o działaniu przeciwzapalnym, takie jak tetracykliny lub makrolidy [29].

Nużyca wtórna jest rozpoznawana, gdy na podłożu chorobowo zmienionej skóry dochodzi do rozplemu DF. Do chorób związanych z wystąpieniem nużycy wtórnej zalicza się: postać grudkowo-krostkową AR, postać oczną AR, łojotokowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, okołoustne zapalenie skóry oraz ziarniniakopodobne zapalenie skóry [30–32]. Stosowanie leków immunosupresyjnych, choroby przebiegające z immunosupresją oraz występowanie niektórych nowotworów również przyczyniają się do nużycy wtórnej [29].

Obecność DF w skórze można potwierdzić kilkoma metodami diagnostycznymi – za pomocą badania dermatoskopowego, analizy bioptatu skórnego, standaryzowanej biopsji powierzchni skóry, przy użyciu skaningowej laserowej mikroskopii konfokalnej lub koherentnej optycznej tomografii HD [33–35]. Powyższe metody mogą służyć również do monitorowania leczenia nużycy [36].

W przypadku infestacji okolicy szpary powiekowej dochodzi do zapalenia powiek i rozwoju nużycy powiek. Objawy obejmują cylindryczne występowanie łupieżu u nasady rzęs, zapalenie spojówek oraz uszkodzenie rogówki [37]. Konsekwencją uszkodzenia rogówki jest pogorszenie widzenia, które w skrajnych przypadkach może przejść w całkowitą ślepotę. Pobieranie rzęs do bezpośredniego badania mikroskopowego, barwienie fluorescencyjne i analiza obecności DF przy użyciu mikroskopu konfokalnego są podstawowymi metodami diagnostycznymi [38].

Staphylococcus epidermidis

Gronkowce koagulazoujemne, do których należy *Staphylococcus epidermidis*, są elementem flory fizjologicznej skóry. Wydzielane przez *S. epidermidis* bakteriocyny chronią przed kolonizacją gronkowcem złocistym – *Staphylococcus aureus*. Rozwój technik operacyjnych polegających na wszczepianiu implantów oraz zakładanie cewników endowaskularnych przyczynił się do uznania *S. epidermidis* za trzeci co do częstości występowania czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych [39]. Ponadto gronkowiec skórny może wywoływać zakażenia oportunistyczne u pacjentów z immunosupresją.

Szereg doniesień naukowych wskazuje na rolę *S. epidermidis* w AR [40]. Wykazano, że w grudkowo-krostkowych postaciach *rosacea* dochodzi do nadmiernego rozrostu bakterii oraz wydzielania przez nie białek stymulujących układ immunologiczny, a niestwierdzanych u szczepów *S. epidermidis* kolonizujących osoby zdrowe. Konsekwencją jest zaostrzenie stanu zapalnego w *rosacea* [41].

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori to mikroaerofilna, rezydująca w żołądku Gram-ujemna spiralna bakteria. Bardzo dobrze udowodniony jest związek *H. pylori* z cho-

robami żołądka – stanem zapalnym błony śluzowej, chorobą wrzodową oraz nowotworami. Możliwy jest wpływ patogenu na choroby układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, nerwowego oraz choroby autoimmunologiczne [42]. Istnieją doniesienia wskazujące na rolę *H. pylori* w patogenezie takich chorób skóry, jak łuszczyca, pokrzywka przewlekła i AR [9, 42]. Czynniki zjadliwości bakterii kodowane są przez gen *cagA* w regionie nazywanym wyspami patogenności. Tylko szczepy zawierające wspomniane wyspy syntezują cytotoksynę. Co ciekawe, bakterie, które nie mają genu *cagA*, są izolowane od bezobjawowych nosicieli [39]. Stymulacja wydzielania gastryny przez *H. pylori* przyczynia się z kolei do napadowego rumienia, będącego elementem obrazu klinicznego *rosacea.*

Zaobserwowano, że po eradykacji *H. pylori* stan skóry chorych na AR się poprawił. W związku z tym przypuszcza się, że cytotoksyna CagA może być czynnikiem zaostrzającym AR [43]. Dokładna ścieżka patogenetyczna z udziałem *H. pylori* w AR nie została odkryta, przy czym obecność przeciwciał przeciwko białkom bakterii odnotowywana jest u znacznego odsetka chorych [9]. Wykazano, że gen *cagA* występował u 67% pacjentów z *rosacea*, a reaktywne przeciwciała przeciw cytotoksynie CagA wykryto u 75% chorych na AR [9]. Wyniki badania prospektywnego prowadzonego przez Gravina i wsp. potwierdzają rolę infekcji *H. plori* w patogenezie AR [5]. W badaniu wykluczono rolę obecności zespołu przerostu bakteryjnego (SIBO – występowanie w aspiracie soku z jelita cienkiego bakterii tworzących florę jelita grubego w ilości > 10^5) [5].

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae jest jednym z patogenów wywołujących odoskrzelowe zapalenie płuc. To wewnątrzkomórkowa bakteria, w związku z czym nie jest możliwa identyfikacja patogenu klasycznymi technikami mikrobiologicznymi. W diagnostyce zakażeń *C. pneumoniae* wykorzystuje się metody serologiczne [39]. Bakteria jest wrażliwa tylko na antybiotyki penetrujące do wnętrza komórki eukariotycznej, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna oraz doksycyklina. *Chlamydia pneumoniae* jest oporna na antybiotyki β-laktamowe [39].

Przewlekłe zakażenie *C. pneumoniae* może powodować choroby układu sercowo-naczyniowego, astmę, a także odgrywać rolę w patogenezie AR [39, 44]. Antygeny *C. pneumoniae* znaleziono w 40% biopsji skórnych pacjentów chorujących na AR, natomiast reaktywne przeciwciała przeciwko *C. pneumoniae* były obecne we krwi w 80% przypadków [44]. Ze względu na niewielką grupę badaną (w przytaczanej pracy 10 osób) nie należy przeceniać roli tego patogenu w patogenezie *rosacea*.

PODSUMOWANIE

Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających rolę czynników infekcyjnych w patogenezie AR. Antygeny drobnoustrojów stymulują odpowiedź zapalną organizmu, co powoduje pogorszenie stanu skóry i progresję choroby. Szczególną i dobrze poznaną rolę pełni DF oraz zasiedlająca go bakteria *Bacillus oleronius*. Antygeny patogenów pobudzają niezależną od witaminy D ścieżkę transkrypcji katelicydyny oraz syntezy peptydów przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto dochodzi do mechanicznego zaczopowania mieszków włosowych i rozwoju grudkowo-krostkowej oraz ocznej postaci AR.

W ostatnich latach dokonał się przełom w poznaniu etiopatogenezy choroby oraz modyfikacji leczenia na podstawie najnowszej wiedzy. Badania nad wpływem mikroorganizmów na rozwój choroby zaowocowały wprowadzeniem nowego leku do terapii postaci grudkowo-krostkowej AR, jakim jest iwermektyna w kremie [6, 45]. W stosunku do innych patogenów, takich jak *H. pylori*, *C. pneumoniae* oraz *S. epidermidis*, potrzebna jest większa liczba dowodów i dalsze badania naukowe, których wyniki mogą się przyczynić do wprowadzenia kolejnych skutecznych preparatów na rynek.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M.:** Braun-Falco Dermatologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2011.
2. **Robak E., Kulczycka L.:** Rosacea. Post Hig Med Dośw 2010, 64, 439-450.
3. **Murillo N., Aubert J., Raoult D.:** Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls. Microb Pathog 2014, 71-72, 37-40.
4. **Kuo S., Huang K.E., Davis S.A.F.S.:** The rosacea patient journey: a novel approach to conceptualizing patient experiences. Cutis 2015, 95, 37-43.
5. **Gravina A., Federico A., Ruocco E., Lo Schiavo A., Masarone M., Tuccillo C. i inni:** Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. United Eur Gastroenterol J 2015, 3, 17-24.
6. **Stein L., Kircik L., Fowler J., Tan J., Draelos Z., Fleischer A. i inni:** Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol 2014, 13, 316-323.
7. **Steinhoff M., Schauber J.L.J.:** New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol 2013, 69, 15-26.
8. **Jabłońska S., Majewski S.:** Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo PZWL, Warszawa, 2005.
9. **Argenziano G., Donnarumma G., Iovene M.R., Arnese P., Assunta Baldassarre M., Baroni A.:** Incidence of anti-Helicobacter pylori and anti-CagA antibodies in rosacea patients. Int J Dermatol 2003, 42, 601-604.

10. **Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. i inni:** Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J Invest Dermatol Symp Proc 2011, 15, 2-11.
11. **Melnik B.C.:** Rosacea: the blessing of the Celts – an approach to pathogenesis through translational research. Acta Derm Venereol 2016, 96, 147-156.
12. **Yamasaki K., Gallo R.L.:** Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J Invest Dermatol Symp Proc 2011, 15, 12-15.
13. **Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane S., Nakatsuji T. i inni:** TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J Invest Dermatol 2011, 131, 688-697.
14. **Holmes A.D.:** Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol 2013, 69, 1025-1032.
15. **Chen Y.E., Tsao H.:** The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J Am Acad Dermatol 2013, 69, 143-155.
16. **Grice E.A., Segre J.A.:** The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 2011, 9, 244-253.
17. **Casas C., Paul C., Lahfa M., Livideanu B., Lejeune O., Alvarez-Georges S. i inni:** Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. Exp Dermatol 2012, 21, 906-910.
18. **Weyers W.:** Jacob Henle – a pioneer of dermatopathology. Am J Dermatopathol 2009, 31, 6-12.
19. **Ayres S.:** Demodectic eruptions (Demodicidosis) in the human. Arch Dermatol 1961, 83, 816-827.
20. **Lazaridou E., Fotiadou C., Ziakas N.G., Giannopoulou C., Apalla Z., Ioannides D.:** Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. JEADV 2011, 25, 1428-1431.
21. **Powell F.C.:** Rosacea and the pilosebaceous follicle. Cutis 2004, 74, 32-34.
22. **Koller B., Müller-Wiefel A.S., Rupec R., Korting H.C., Ruzicka T.:** Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. PLoS One 2011, 6, 16594.
23. **Murillo N., Mediannikov O., Aubert J., Raoult D.:** Bartonella quintana detection in Demodex from erythematotelangiectatic rosacea patients. Int J Infect Dis 2014, 29, 176-177.
24. **Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C.:** Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007, 157, 474-481.
25. **Kuhnigk T., Borst E.M., Breunig A., König H., Collins M.D., Hutson R.A. i inni:** Bacillus oleronius sp. nov., a member of the hindgut flora of the termite Reticulitermes santonensis (Feytaud). Can J Microbiol 1995, 41, 699-706.
26. **McMahon F., Banville N., Bergin D.A., Smedman C., Paulie S., Reeves E. i inni:** Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. Inflammation 2016, 39, 425-433.
27. **Jarmuda S., McMahon F., Zaba R., O'Reilly N., Jakubowicz O., Holland A. i inni:** Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. J Med Microbiol 2014, 63, 258-262.
28. **O'Reilly N., Menezes N., Kavanagh K.:** Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. Br J Dermatol 2012, 167, 1032-1036.
29. **Chen W., Plewig G.:** Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol 2014, 170, 1219-1225.
30. **Karincaoglu Y., Bayram N., Aycan O., Esrefoglu M.:** The clinical importance of Demodex folliculorum presenting with nonspecific facial signs and symptoms. J Dermatol 2004, 31, 618-626.
31. **Karincaoglu Y., Tepe B., Kalayci B., Atambay M., Seyhan M.:** Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrhoeic dermatitis? Clin Exp Dermatol 2009, 34, 516-520.
32. **DolencVoljc M., Pohar M., Lunder T.:** Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis. Acta Derm Venereol 2005, 85, 211-215.
33. **Segal R., Mimouni D., Feuerman H., Pagovitz O., David M.:** Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. Int J Dermatol 2010, 49, 1018-1023.
34. **Maier T., Sattler E., Braun-Falco M., Ruzicka T., Berking C.:** High-definition optical coherence tomography for the in vivo detection of demodex mites. Dermatology 2012, 225, 271-296.
35. **Longo C., Pellacani G., Ricci C., De Pace B., Argenziano G., Zalaudek I.:** In vivo detection of Demodex folliculorum by means of confocal microscopy. Br J Dermatol 2012, 166, 690-692.
36. **Sattler E.C., Hoffmann V.S., Ruzicka T., Braunmühl T.V., Berking C.:** Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of Demodex mites in patients with rosacea before and after treatment. Br J Dermatol 2015, 173, 69-75.
37. **Kabataş N., Doğan A.Ş., Kabataş E.U., Acar M., Biçer T., Gürdal C.:** The effect of Demodex infestation on blepharitis and the ocular symptoms. Eye Contact Lens Sci Clin Pract 2016 [Epub ahead of print].
38. **Cheng A.M.S., Sheha H., Tseng S.C.G.:** Recent advances on ocular Demodex infestation. Curr Opin Ophthalmol 2015, 26, 295-300.
39. **Dzierżanowska D.:** Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała, 2009.
40. **Whitfeld M., Gunasingam N., Leow L.J., Shirato K., Preda V.:** Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol 2011, 64, 49-52.
41. **Cheung G.Y.C., Duong A.C., Otto M.:** Direct and synergistic hemolysis caused by Staphylococcus phenol-soluble modulins: implications for diagnosis and pathogenesis. Microbes Infect 2012, 14, 380-386.
42. **Shiotani A., Okada K., Yanaoka K., Itoh H., Nishioka S., Sakurane M. i inni.:** Beneficial effect of Helicobacter pylori eradication in dermatologic diseases. Helicobacter 2001, 6, 60-65.
43. **Utaş S., Ozbakir O., Turasan A., Utaş C.:** Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. J Am Acad Dermatol 1999, 40, 433-435.
44. **Fernandez-Obregon A., Patton D.L.:** The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. Cutis 2007, 79, 163-167.
45. **Deeks E.D.:** Ivermectin: a review in rosacea. Am J Clin Dermatol 2015, 16, 447-452.

Otrzymano: 23 VI 2016 r.
Zaakceptowano: 30 VII 2016 r.