

# Surowicze stężenie IL2sR $\alpha$ u chorych na wybrane dermatozy zapalne

Serum level of IL2sR $\alpha$  in patients with selected inflammatory dermatoses

Maria Żmudzińska<sup>1</sup>, Magdalena Czarnecka-Operacz<sup>1</sup>, Wojciech Silny<sup>1</sup>, Kinga Leśniewska<sup>2</sup>, Lucyna Kramer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

<sup>2</sup>Katedra Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wiktorowicz

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jerzy Moczko

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 5–11

## Streszczenie

Zmiany skórne, do rozwoju których dochodzi w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej (PNŻ), wynikają prawdopodobnie z aktywacji procesów zapalnych. W badaniach histopatologicznych wycinków skóry pobranej od pacjentów cierpiących z powodu PNŻ wykazano zarówno dominację limfocytów oraz makrofagów, jak i znaczący wzrost stosunku limfocytów T-pomocniczych (Th) do T-supresorowych. Rozwój reakcji alergicznej typu opóźnionego wiąże się z aktywacją limfocytów Th1 oraz obecnością cytokin o profilu Th1, w tym interleukiny 2 (IL-2). Odgrywa ona ważną rolę w różnicowaniu się limfocytów efektorowych oraz powstawaniu komórek swoiście uczulonych na antygen. Ponadto podwyższony poziom łańcucha  $\alpha$  rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (IL2sR $\alpha$ ) w surowicy krwi uznaje się za czuły i swoisty wskaźnik aktywacji limfocytów T. Głównym celem pracy było oznaczenie oraz porównanie surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  u chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS), wyprysk kontaktowy, żylne owrzodzenia podudzi (ŻOP) oraz w grupie osób zdrowych. Łącznie populacja badana liczyła 140 pacjentów. W odniesieniu do IL2sR $\alpha$  uzyskano różnice statycznie istotne między wynikami uzyskanymi w grupie chorych na ŻOP a w grupie leczonych na AZS, wyprysk kontaktowy oraz w populacji osób zdrowych. Wysoki poziom IL2sR $\alpha$  w surowicy chorych na ŻOP dowodzi aktywacji limfocytów T oraz pośrednio nasilenia procesów zapalnych, a także możliwości odpowiedzi alergicznej typu komórkowego.

**Słowa kluczowe:** łańcuch  $\alpha$  rozpuszczalnego receptora dla IL-2, żylne owrzodzenia podudzi.

## Abstract

Skin lesions developing in the course of chronic venous insufficiency (CVI) are probably due to activation of inflammatory processes. Histopathological examination of the skin biopsies obtained from patients with CVI revealed both lymphocyte and macrophage domination and significantly increased lymphocyte T helper (Th) and T suppressor ratio. Delayed type of allergic reaction was related to Th1 lymphocyte activation and the presence of Th1 profile cytokines, including interleukin 2 (IL-2). IL-2 plays an important role in effector lymphocyte differentiation and formation of specifically sensitized cells. Moreover, increased level of the  $\alpha$  chain of the soluble receptor for IL-2 (IL2sR $\alpha$ ) is known as a sensitive and specific marker of T lymphocyte activation. The main aim of the study was to determine and compare the IL2sR $\alpha$  serum levels in patients with atopic dermatitis (AD), contact dermatitis, venous leg ulcers (VLU) and in healthy individuals. The investigated population comprised 140 individuals. Significantly important differences were obtained between VLU patients and AD, as well as contact dermatitis patients and healthy controls. IL2sR $\alpha$  elevated serum level in patients with VLU proves T lymphocyte activation and is indirectly related to the intensification of inflammatory processes. Moreover, it indicates the possibility of development of the cell type allergic response.

**Key words:** the  $\alpha$  chain of the soluble receptor for IL-2, venous leg ulcers.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Maria Żmudzińska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: m.zmudzinska@wp.pl

## Wprowadzenie

W rozwoju alergicznej reakcji typu opóźnionego aktywowane limfocyty Th1 uwalniają cytokiny prozapalne, takie jak interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor* – TNF) czy interleukiny IL-2, IL-4, IL-6, IL-8. Pobudzeniu ulegają także keratynocyty (z ekspresją HLA-DR), które mogą również pełnić funkcję komórek prezentujących antygen [1–5]. Cytokiny te pobudzają następnie pozostałe komórki reakcji zapalnej, co klinicznie manifestuje się wystąpieniem zmian skórnych charakterystycznych dla alergicznego wyprysku kontaktowego.

Od wielu lat prowadzi się badania dotyczące immunologicznej aktywności limfocytów. W 1976 r. Morgan i wsp. po raz pierwszy opisali obecność czynnika promującego wzrost i proliferację ludzkich komórek T w supernatancie hodowli aktywowanych limfocytów [6]. Następnie w 1985 r. opublikowano dane dotyczące odkrycia, również w supernatancie, aktywowanych limfocytów, rozpuszczalnej formy receptora dla IL-2 (sIL-2) [6].

Kolejne szczegółowe badania pozwoliły określić charakterystykę i funkcje receptora dla IL-2. Składa się on z 3 podjednostek tworzących kompleks. Podjednostka  $\alpha$  (p55, Tac) jest przezbłonową glikoproteiną (55 kDa) zbudowaną z 351 aminokwasów, z czego jedynie 13 znajduje się po cytoplazmatycznej stronie błony. Charakteryzuje się ona niskim powinowactwem do wiązania IL-2. Drugi człon – podjednostka  $\beta$  (75 kDa), również stanowi przezbłonową glikoproteinę zbudowaną z 575 aminokwasów, z czego 286 to aminokwasy cytoplazmatyczne. Bierze ona udział w przekazywaniu sygnału. Trzecia podjednostka –  $\gamma$  (64 kDa), będąca przezbłonową glikoproteiną zbudowaną z 347 aminokwasów (84 to aminokwasy cytoplazmatyczne), wraz z podjednostką  $\beta$  należy do nadrodziny receptorów hematoproteinowych. Kompleks receptorowy dla IL-2 charakteryzuje się wysokim powinowactwem, w którym wszystkie podjednostki pozostają w kontakcie z ligandem. Podjednostka  $\alpha$  wiąże IL-2 ze słabym powinowactwem i nie może przekazać sygnału. Połączone podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$  wiążą IL-2 ze średnio wyrażonym powinowactwem, jednak do wysokiego powinowactwa i przekazania sygnału niezbędna jest obecność podjednostki  $\gamma$ . Podjednostka  $\beta$  ulega ekspresji pod wpływem zarówno pobudzonych, jak i niepobudzonych limfocytów T, natomiast podjednostka  $\alpha$  ekspresji jedynie w wyniku aktywacji komórek jednojądrzastych [6, 7].

Uważa się, że IL-2 odgrywa ważną rolę w różnicowaniu się limfocytów efektorowych oraz powstawaniu komórek swoiście uczulonych na antygen [2, 8]. Ponadto podwyższony poziom łańcucha  $\alpha$  rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (IL2sR $\alpha$ ) w surowicy krwi uznaje się za czuły i swoisty wskaźnik aktywacji limfocytów T. Z tego powodu parametr ten wykorzystuje się jako jeden z elementów służących do monitorowania aktywności procesu chorobowego m.in. w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS) czy wyprysku.

Nadal szeroko dyskutowanym problemem jest udział reakcji zapalnych w tworzeniu się zmian skórnych w przebiegu przewlekłej niewydolności żyłnej (PNŻ). Obecnie znane hipotezy sugerują, że erytrocyty przemieszczone w wyniku nadciśnienia żylnego poza naczynie obumierają, wydzielając substancje wewnątrzkomórkowe do otaczających tkanek. Z uszkodzonych komórek śródbłonna uwalniane są mediatory stanu zapalnego, takie jak histamina, serotonina, bradykinina czy prostaglandyna E<sub>2</sub>, które prowadzą do spotęgowania procesów niszczenia otaczających tkanek. Proces ten zapoczątkowuje reakcje zapalne, w których początkowo biorą udział leukocyty zastępowane w ciągu 24 godz. przez limfocyty T i makrofagi. W wyniku stresu oksydacyjnego, przemieszczania limfocytów i granulocytów dochodzi do uwalniania mediatorów stanu zapalnego oraz uszkodzenia keratynocytów [9–13]. Migrację komórkową warunkują m.in. cząsteczki przylegania komórkowego. Smith i wsp. przedstawili interesujące wyniki badań biopsji skóry chorych na żyłne owrzodzenie podudzi (ŻOP). W nacieku zapalnym obserwowano wzrost liczby limfocytów i makrofagów zależny od stopnia ciężkości PNŻ klasyfikowanej wg schematu Widmera [14]. Podobnie Pappas wykazał dominację limfocytów i makrofagów w naciekach w skórze oraz naskórku u chorych na PNŻ. W tej grupie osób obserwowano także znaczący wzrost stosunku limfocytów T-pomocniczych (Th) do T-supresorowych, wyrażony jako stosunek CD4+ do CD8+. Wyniki te mogą potwierdzać znaczącą rolę zarówno limfocytów, jak i makrofagów w patomechanizmie tworzenia zmian skórnych w zaawansowanych postaciach PNŻ [15].

## Cel pracy

Głównym celem pracy było oznaczenie oraz porównanie surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  u chorych na AZS, wyprysk kontaktowy oraz ŻOP. Ponadto w niniejszej pracy przedstawiono ocenę ewentualnej zależności między częstotliwością reakcji alergicznej typu opóźnionego oraz charakterystyką uczulających alergenów u osób cierpiących z powodu AZS, wyprysku kontaktowego oraz ŻOP a surowicznym stężeniem IL2sR $\alpha$ . Dodatkowo poddano ocenie występowanie ewentualnej zależności między stopniem nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na AZS i wyprysk kontaktowy a surowicznym stężeniem IL2sR $\alpha$ .

## Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano łącznie 140 pacjentów, w tym 30 chorych na AZS, 30 cierpiących na wyprysk o różnej etiologii i lokalizacji, 50 leczonych na ŻOP oraz 30 osób zdrowych, u których w chwili włączenia do badania nie występowały objawy czynnych ŻOP, jak i chorób alergicznych.

W grupie chorych na AZS były 22 kobiety oraz 8 mężczyzn, w wieku 18–58 lat. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 32,4 roku. Badanie przedmiotowe przeprowadzono z uwzględnieniem kryteriów Hanifina i Rajki [16, 17],

co pozwoliło na potwierdzenie rozpoznania. Stopień nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na AZS określono na podstawie punktowego wskaźnika IGA (ang. *investigator's global assessment*) w celu właściwego doboru osób do badań [18]. Do badania zakwalifikowano jedynie pacjentów ze średnim oraz średniociężkim stopniem nasilenia stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS (2 lub 3 punkty w skali IGA).

W grupie chorych cierpiących na wyprysk kontaktowy były 22 kobiety i 8 mężczyzn w wieku 24–71 lat, a średnia wieku wynosiła 50,1 roku. Rozpoznanie ustalono na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego choroby. Stopień nasilenia zmian skórnych określono przy zastosowaniu punktowego wskaźnika IGA będącego modyfikacją wskaźnika stosowanego u pacjentów cierpiących z powodu AZS i opartego na charakterystyce klinicznej zmian skórnych obserwowanych w przebiegu wyprysku kontaktowego [19]. Podobnie jak w grupie chorych na AZS, wskaźnik IGA zastosowano w celu właściwego doboru osób do badań. Do badania zakwalifikowano jedynie pacjentów ze średnim oraz średniociężkim stopniem nasilenia stanu zapalnego skóry w przebiegu wyprysku kontaktowego (2 lub 3 punkty w skali IGA).

W obu grupach chorzy nie byli leczeni preparatami przeciwhistaminowymi przynajmniej przez 2 tyg. przed zaplanowanym przeprowadzeniem diagnostyki alergologicznej.

W grupie osób cierpiących na ŻOP znalazło się 38 kobiet i 12 mężczyzn w wieku 48–81 lat. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 66,2 roku. Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych (oznaczenie wskaźnika ABPI, badanie ultrasonograficzne dopplerowskie) potwierdzono rozpoznanie ŻOP. Z badania wykluczono pacjentów, u których współistniała cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze oraz stwierdzono objawy *stasis dermatitis* w otoczeniu owrzodzenia.

Grupę osób zdrowych stanowiło 30 chorych (12 kobiet i 18 mężczyzn), w wieku 20–62 lat, a średnia wieku wynosiła 33,9 roku. Badanie przedmiotowe przeprowadzono w celu wykluczenia obecności zaawansowanych objawów PNŻ czy chorób alergicznych oraz innych zaburzeń mogących wpływać na wyniki planowanych badań.

U wszystkich badanych, łącznie u 140 osób, wykonano naskórkowe testy płatkowe (NTP) w celu diagnostyki reakcji alergicznej typu opóźnionego. Do badań zastosowano europejski zestaw 23 alergenów standardowych TROLAB firmy Hermal (Niemcy), opracowany i wystandaryzowany przez BCDG (*British Contact Dermatitis Group*). Zestaw ten poszerzony został o miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (GKS), tj. piwalan tiksokortolu, budezonid, walerian 17-betametazonu, antybiotyk – siarczan gentamycyny – oraz podłoża używane do produkcji maści i kremów recepturowych – lanolina i euceryna (Apteka Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 2 w Poznaniu). Listę alergenów stosowanych do przeprowadzenia NTP przedstawiono w tab. 1. Alergeny kontak-

towe umieszczano w specjalnych komorach wtopionych w plastry – Finn Chambers on Scanpor firmy Epitest (Finlandia). Odczytu wyników dokonano po 48 i 72 godz., jak i w 7. dobie (odczyt weryfikujący) w związku z przeprowadzoną diagnostyką alergii kontaktowej w zakresie miejscowych preparatów GKS. Uzyskane wyniki NTP oceniano w skali plusowej. Za wynik dodatni uznano jedynie odczyn 2–3 plusów.

Ponadto u wszystkich badanych przeprowadzono oznaczenie surowiczych stężeń IL2sR $\alpha$  przy zastosowaniu metody kolorymetrycznej ELISA – Quantikine firmy R&S Systems. Wyniki oznaczeń wyrażono w pg/ml, a wartości odniesienia poziomu IL2sR $\alpha$  w surowicy krwi opracowane zostały przez producenta na podstawie badań przeprowadzonych u 37 zdrowych osób i wynosiły 676–2132 pg/ml (średnia wartość 1346 pg/ml). Dodatkowo czułość metody podawana przez producenta kształtowała się w granicach poniżej 10 pg/ml.

Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej – wyniki oznaczeń IL2sR $\alpha$  opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym oraz wartością minimalną i maksymalną. Sprawdzone zgodność powyższych parametrów z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano testy nieparametryczne. W celu porównania 2 grup zastosowano test Manna-Whitneya, dla większej liczby grup test Kruskala-Wallisa z analizą kontrastów Dunna. Częstość występowania alergii kontaktowej opisano liczebnością i odpowiadającym jej odsetkiem w poszczególnych grupach badanych. Obliczenia wykonano za pomocą pakietów statystycznych STATISTICA v 6.0 i programu StatXact v 4.0.1.

## Wyniki

### Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego

W większości grupy chorych na AZS przebieg schorzenia był wieloletni, gdyż u 57% z nich (17 pacjentów) choroba trwała ponad 10 lat. Osoby chorujące na AZS zakwalifikowane do badania prezentowały średni lub średniociężki stan kliniczny oceniony przy zastosowaniu punktowego wskaźnika IGA. U 19 chorych wartość wskaźnika IGA wynosiła 2 (średni stopień nasilenia stanu zapalnego skóry), natomiast u 11 otrzymana wartość wskaźnika IGA to 3 (średniociężki stopień nasilenia stanu zapalnego skóry), co stanowiło odpowiednio 63,4 oraz 36,6% wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do grupy chorych na AZS.

Objawy u chorych na wyprysk kontaktowy trwały średnio 6,4 roku. Wyprysk rozsiały stwierdzono u 11 pacjentów (37%), podczas gdy u 19 osób (63,3%) obecne były zmiany o charakterze wyprysku ograniczonego zlokalizowane na twarzy u 6 chorych (20%), w obrębie skóry rąk i stóp u 2 (6,7%), natomiast u pojedynczych pacjentów (3,3%) dotyczyły one stóp, moszny czy podudzia. Osoby leczone na wyprysk kontaktowy zakwalifikowane

**Tab. 1.** Poszerzony europejski zestaw alergenów standardowych zastosowany w NTP

Symbol	Substancja	Stężenie [%]
E-0001	dwuchromian potasu	0,5
E-0010	siarczan neomycyny	20
E-0023	tiuram – mieszanina alergenów (1008+1011+1016+1017; po 0,25)	1
E-0034	parafenylenodwuamina	1
E-0002	chlerek kobaltu (CoCl <sub>2</sub> • 6 H <sub>2</sub> O)	1
E-0011	benzokaina	5
E-0004	formaldehyd (roztwór wodny)	1
E-0017	kalafonia	20
E-0015	quinolina	5
E-0008	balsam peruwiański	25
E-1004	N-izopropyl-N-fenylparafenylenodwuamina	0,1
E-0020	alkohole węgny	30
E-0025	merkaptobenzotiazol i mieszanina alergenów tej grupy (1000+1010+1014+1015; po 0,5%)	2
E-0021	żywice epoksydowe	1
E-2469	parabeny – mieszanina alergenów	16
E-0030	żywica BPF, żywica paraceterobutylofenolowo-formaldehydowa	1
E-0029	mieszanina alergenów zapachowych (1300+1301+1302+1303+1304+1305+1306+1307; po 1%)	8
E-0031	quaternium 15	1
E-0003	siarczan niklu (NiSO <sub>4</sub> • 6 H <sub>2</sub> O)	5
E-0115	kathon/euxyl/grotan	0,01
E-1010	merkaptobenzotiazol (MBT)	2
E-2459	mieszanina sesquiterpenowa (substancje zapachowe)	0,1
E-0032	primin/benzochinony	0,01
T-031B	piwalan tiksokortolu	1
B-033B	budezonid	0,01
B-031	walerian 17-betametazonu	1
G-006	siarczan gentamycyny	20
	lanolina	
	euceryna	

do badania prezentowały średni lub średniociężki stan kliniczny. Na podstawie wskaźnika IGA średni stopień nasilenia stanu zapalnego skóry (wartość IGA 2) stwierdzono u 9 chorych (30%) oraz średniociężki stopień nasilenia stanu zapalnego skóry (wartość IGA 3) u pozostałych 21 (70%).

W grupie chorych na ŻOP stwierdzono, że długość trwania PNŻ wynosiła średnio 22,2 roku. Na podstawie badania ultrasonograficznego w większości przypadków odnotowano izolowaną niewydolność układu powierzchownego (64%), jak i obecność refluksu w obrębie żyły

odpyszczelowej (49,5%). Ponadto ŻOP trwało średnio 7,1 roku, w przedziale czasu od 6 mies. do 35 lat. U większości chorych (84%) owrzodzenia umiejscowione były tylko na jednej kończynie, a najczęściej występowały w okolicy kostki przyśrodkowej (72,7%).

Na podstawie wyników badania podmiotowego, jak i przedmiotowego w grupie osób zdrowych wykluczono występowanie ŻOP, chorób alergicznych oraz innych schorzeń, takich jak choroby metaboliczne, paraneoplastyczne czy autoimmunologiczne, mogących wpływać na wyniki przeprowadzanych badań.

**Tab. 2.** Dodatkowo wyniki NTP we wszystkich grupach badanych

Substancja	Wynik dodatni NTP [liczba, %]			
	AZS	wyprysk kontaktowy	ŻOP	osoby zdrowe
dwuchromian potasu	3 (10%)	6 (20%)	3 (6%)	1 (3%)
siarczan neomycyny	0	4 (13%)	10 (20%)	0
tiuram – mieszanina alergenów (1008+1011+1016+1017; po 0,25)	0	1 (3%)	0	0
parafenylenodwuamina	1 (3%)	1 (3%)	2 (4%)	0
chlorek kobaltu (CoCl <sub>2</sub> • 6 H <sub>2</sub> O)	1 (3%)	3 (10%)	3 (6%)	1 (3%)
benzokaina	0	0	2 (4%)	1 (3%)
formaldehyd (roztwór wodny)	0	1 (3%)	0	0
kalafonia	1 (3%)	2 (7%)	3 (6%)	0
quinoliny	0	0	5 (10%)	0
balsam peruwiański	1 (3%)	1 (3%)	19 (38%)	0
N-izopropylu-N-fenylparafenylenodwuamina	0	1 (3%)	1 (2%)	0
alkohole wietny	2 (7%)	0	15 (30%)	0
merkaptobenzotiazol i mieszanina alergenów tej grupy (1000+1010+1014+1015; po 0,5%)	0	1 (3%)	4 (8%)	0
żywice epoksydowe	0	0	1 (2%)	0
parabeny – mieszanina alergenów	1 (3%)	0	10 (20%)	0
żywica-BPF, żywica paraceterobutylofenolowo-formaldehydowa	0	0	3 (6%)	0
mieszanina alergenów zapachowych (1300+1301+1302+1303+1304+1305+1306+1307; po 1%)	3 (10%)	4 (13%)	10 (20%)	0
quaternium 15	0	0	0	0
siarczan niklu (NiSO <sub>4</sub> • 6 H <sub>2</sub> O)	2 (7%)	10 (33%)	4 (8%)	2 (7%)
kathon/euxyl/grotan	0	0	0	0
merkaptobenzotiazol (MBT)	0	0	1 (2%)	0
mieszanka sesquiterpenowa (substancje zapachowe)	0	0	0	0
primin/benzochinony	0	0	1 (2%)	0
piwalan tiksokortolu	1 (3%)	3 (10%)	8 (16%)	0
budezonid	0	2 (7%)	10 (20%)	0
walerian 17-betametazonu	0	1 (3%)	2 (4%)	0
siarczan gentamycyny	0	0	2 (4%)	0
lanolina	0	0	1 (2%)	0
euceryna	0	0	1 (2%)	0

### Wyniki naskórkowych testów płatkowych

W grupie 30 chorych na AZS w zakresie poszerzonego zestawu alergenów kontaktowych dodatnie wyniki NTP uzyskano u 9 (30%). Analizując uzyskane wyniki, stwierdzono występowanie alergii poliwalentnej u 6 pacjentów, co stanowiło 20%.

W grupie 30 osób leczonych na wyprysk kontaktowy dodatnie wyniki NTP uzyskano u 24 z nich (80%). Alergię poliwalentną stwierdzono jedynie u 10 chorych (33%).

W grupie 50 cierpiących na ŻOP uzyskano w zakresie całego poszerzonego zestawu alergenów kontaktowych wynik dodatni u 40 badanych (80%). Ponadto w grupie

40 chorych na ŻOP z dodatnim wynikiem NTP, aż u 28 z nich (56%) alergia kontaktowa miała charakter poliwalentny.

W grupie 30 osób zdrowych dodatnie wyniki NTP uzyskano u 5, co stanowiło 17% wszystkich badanych. W badanej grupie nie stwierdzono alergii poliwalentnej.

Wyniki NTP dotyczące poszczególnych alergenów uzyskane we wszystkich grupach badanych przedstawiono w tab. 2.

### Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$

Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  zaprezentowano w postaci średniej, mediany, minimum oraz maksimum (tab. 3.).

### Wyniki oceny wybranych zależności

Analizie poddano wyniki oznaczeń surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  w poszczególnych grupach badanych. Uzyskano statycznie istotne różnice między wynikami otrzymanymi w grupie chorych na ŻOP a w grupie cierpiących z powodu AZS, wyprysku kontaktowego oraz w populacji osób zdrowych (tab. 4. oraz ryc. 1). W zakresie surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  nie uzyskano statystycznie istotnych różnic między grupami chorych na AZS, wyprysk kontaktowy oraz grupą osób zdrowych.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności w przypadku oceny zależności między częstością alergicznej reakcji typu opóźnionego oraz charakterystyką uczulających alergenów w grupie chorych na AZS, wyprysk kontaktowy oraz ŻOP. Ponadto na podstawie przeprowadzonej oceny porównawczej nie odnotowano statystycznie istotnych zależności między stopniem nasilenia stanu zapalnego skóry u osób leczonych na AZS i wyprysk kontaktowy a surowiczym stężeniem IL2sR $\alpha$ .

**Tab. 3.** Wyniki oznaczeń IL2sR $\alpha$  we wszystkich grupach badanych

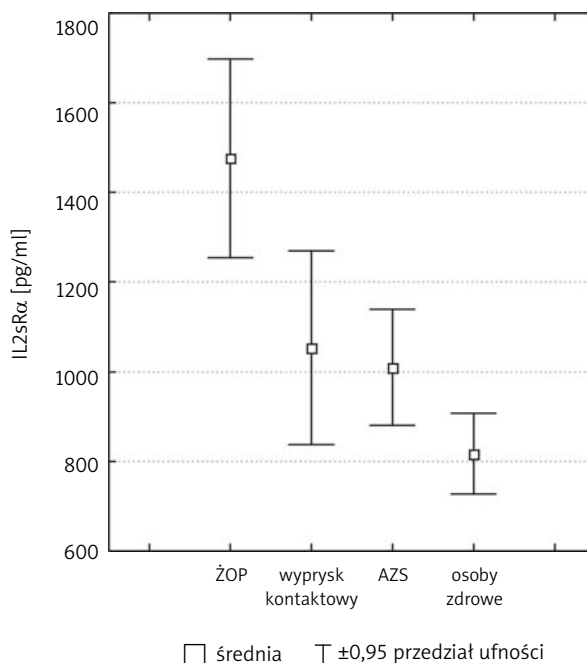
Grupa badana	IL2sR $\alpha$ [pg/ml]			
	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum
AZS	1010,3	919,9	513	1921,9
wyprysk kontaktowy	1053,3	825,4	245,5	2602,2
ŻOP	1475,7	1249,6	573,1	4282,1
osoby zdrowe	817,5	798,2	371,7	1306,9

**Tab. 4.** Statystycznie istotne różnice w odniesieniu do surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$

ŻOP/AZS/wyprysk kontaktowy	p<0,01
ŻOP/osoby zdrowe	p<0,0001

## Dyskusja

Na szczególną uwagę zasługują wyniki oznaczeń IL2sR $\alpha$ , którego średnie surowicze stężenie w grupie chorych na ŻOP było istotnie wyższe niż w grupach kontrolnych, natomiast między grupami kontrolnymi nie uzyskano różnic statystycznie znamiennej. Podwyższony poziom IL2sR $\alpha$  w surowicy krwi uznaje się za czuły i swoisty wskaźnik aktywacji limfocytów T. Pobudzone limfocyty Th1 produkują IL-2, która zwiększa ekspresję własnego receptora [16, 20, 21]. Na aktywację limfocytów T wpływa wiele czynników, m.in. antygeny, IL-6 czy IL-1 produkowana przez pobudzone makrofagi. Limfocyty Th1 wydzielają także, obok innych cytokin, IFN- $\gamma$  będący wraz z IL-2 głównym mediatorem cytokinowym reakcji immunologicznej typu IV. Interleukina IL-2 oraz IFN- $\gamma$  zwrótnie pobudzają wydzielanie IL-1. Uważa się, że IL-1 odgrywa ważną rolę w prezentacji antygeny przez komórki Langerhansa, a IL-2 w różnicowaniu się limfocytów efektorowych oraz powstawaniu komórek swoiście uczulonych na antygen [2, 8]. Wysoki poziom IL2sR $\alpha$  w surowicy chorych na ŻOP dowodzi aktywacji limfocytów T oraz pośrednio nasilenia procesów zapalnych, a także możliwości rozwoju odpowiedzi alergicznej typu komórkowego. Wyższy surowiczy poziom IL2sR $\alpha$  u chorych na ŻOP w porównaniu z populacją pacjentów z wypryskiem kontaktowym, w której rozwój reakcji alergicznej typu opóźnionego jest częsty, świadczy o wpływie złożonych procesów zachodzących w przebiegu PNŻ na poziom tej cytokiny w surowicy. Paschen w warunkach okresowego niedotlenienia włóscizkowego zaobserwował wzrost ekspresji ICAM-1 na komórkach śródbłonna wywołanej wzro-



**Ryc. 1.** Średnie surowicze stężenie IL2sR $\alpha$  we wszystkich grupach badanych

stem produkcji IL-1 oraz na keratynocytach pod wpływem IFN- $\gamma$  [22]. Wysoce prawdopodobne wydaje się więc, że jeżeli w warunkach nadciśnienia żylnego dochodzi do wzrostu wydzielania IFN- $\gamma$  oraz IL-1, to również w tych samych warunkach może dochodzić do pobudzenia produkcji IL-2, co może wiązać się z rozwojem alergicznej reakcji kontaktowej u chorych na PNŻ oraz ŻOP.

W grupie chorych na AZS oraz wyprysk kontaktowy średnie surowicze stężenia IL2sR $\alpha$  były wyższe niż w grupie osób zdrowych, jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie. U osób cierpiących z powodu AZS stwierdza się zwykle podwyższony poziom IL2sR $\alpha$  w surowicy krwi w porównaniu z osobami zdrowymi. Według niektórych autorów występuje związek między surowiczym stężeniem IL2sR $\alpha$  a rozległością zmian skórnych [20, 23], chociaż inni autorzy nie potwierdzają powyższych zależności [16]. Surowiczy poziom IL2sR $\alpha$  wskazuje na aktywację limfocytów T, dlatego zarówno u chorych na AZS, jak i wyprysk kontaktowy o rozsiały charakterze można było spodziewać się podwyższonej wartości tego parametru. Jednym z możliwych wyjaśnień braku istotnych różnic między obiema grupami a osobami zdrowymi jest dobór pacjentów do niniejszych badań. Jedynie osoby o średnim i średniociężkim stopniu nasilenia zmian skórnych zostały włączone do wspomnianych grup. Zakładając więc, że nasilenie i rozległość zmian skórnych wiąże się z poziomem IL2sR $\alpha$ , uzyskane wartości IL2sR $\alpha$  mogły nie osiągnąć tak istotnych poziomów. Przypuszczenie to potwierdzają obserwacje dotyczące obniżenia poziomu IL2sR $\alpha$  w surowicy krwi chorych na AZS pod wpływem leczenia prowadzącego do zmniejszenia aktywności procesu chorobowego [16].

Należy jednak podkreślić, iż oznaczenie surowiczego stężenia IL2sR $\alpha$  może okazać się elementem pomocnym w ocenie aktywności limfocytów T, szczególnie u osób, u których występują objawy reakcji alergicznej typu opóźnionego towarzyszące procesom zapalnym zachodzącym w przebiegu PNŻ.

#### Piśmiennictwo

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp. *Dermatologia*. Czelej, Lublin 2002; 443-4.
- Gliński W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin 2002; 115-212.
- Kimber I, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 1-5.
- Streit M, Braathen LR. Contact dermatitis: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 315-9.
- Ulfgren AK, Klareskog L, Lindberg M. An immunohistochemical analysis of cytokine expression in allergic and irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 167-70.
- Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function and clinical application. *Ann Int Med* 1990; 113: 619-27.
- Takeshita T, Asao H, Ohtani K, et al. Cloning of the gamma chain of the human IL-2 receptor. *Science* 1992; 257: 379-82.
- Jakóbiński M. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000; 111-273.
- Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al. The epidemiology of chronic venous diseases. *Phlebology* 2000; 15: 2-18.
- Jantet G, RELIEF Study Group. Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF Study. *Angiology* 2002; 53: 245-56.
- Pearson JD. Pathophysiological mechanisms involving leukocytes in chronic venous insufficiency. In: Messmer K. *Microcirculation in chronic venous insufficiency*. Karger Basel 1999; 82-90.
- Ramelet AA, Monti M. *Flebologia*. Przewodnik. Via Medica, Gdańsk 2003; 35-115, 127-55, 183-207.
- Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, et al. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 401-21.
- Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, et al. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of the skin damage in venous disease. *J Vasc Surg* 1993; 17: 669-75.
- Pappas PJ, Fallek SR, Garcia A, et al. Role of leukocyte activation in patients with venous stasis ulcers. *J Surg Res* 1995; 59: 553-9.
- Czarnecka-Operacz M. *Immunoterapia swoista w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry*. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 2000; 156-160.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-7.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
- Kucharekova M, Van De Kerkhof PC, Van Der Valk PG. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 293-9.
- Furue M, Sugiyama H, Tsukamoto K, et al. Serum soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and eosinophil cationic protein (ECP) levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Science* 1994; 7: 89-95.
- Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function and clinical application. *Ann Int Med* 1990; 113: 619-27.
- Peschen M, Vanscheidt W. Immunohistochemistry and molecular biology of skin with chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: Messmer K. *Microcirculation in chronic venous insufficiency*. Karger Basel 1999; 165-79.
- Kapp A, Neuner P, Krutmann J, et al. Production of interleukin-2 by mononuclear cells in vitro in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 403-6.