

# Wpływ leczenia atopowego zapalenia skóry na stopień kolonizacji przez *Staphylococcus aureus*

## Effects of combined therapy with oral antihistamines and topical corticosteroids on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis

TERESA ADAMEK-GUZIŁ<sup>1/</sup>, TOMASZ J. GUZIŁ<sup>2/</sup>, GRAŻYNA CZERNIAWSKA-MYSIŁ<sup>2/</sup>,  
ANDRZEJ KASPROWICZ<sup>2/</sup>, JULIUSZ PRYJMA<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków

<sup>2/</sup> Zakład Immunologii Instytutu Biologii Molekularnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Gronostajowa 7, 30-387 Kraków

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem o nie do końca poznanej etiologii. Kolonizacja skóry przez *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) może odgrywać istotną rolę w patogenezie AZS poprzez właściwości alergenowe oraz superantygenowe *S. aureus*.

Celem pracy była analiza wpływu leczenia atopowego zapalenia skóry doustnymi preparatami antyhistaminowymi oraz miejscowymi kortykosteroidami na obecność i ilość *S. aureus* w odniesieniu do poprawy stanu klinicznego. Badaniami objęto 34 chorych z wieloletnim AZS w okresie zaostrzenia oraz po 4 i 12 tyg. leczenia. Oprócz badań bakteriologicznych i klinicznych u chorych analizowano poziomy immunoglobulin (w tym IgE).

Kolonizację zmian skórnych przez *S. aureus* stwierdzono u 100% badanych w okresie zaostrzenia, a gęstość bakterii na powierzchni zmian skórnych korelowała z zaawansowaniem klinicznym i poziomem IgE. U 70% chorych w toku leczenia nastąpiła eliminacja *S. aureus* ze skóry, zaś u pozostałych 30% kolonizacja bakteryjna przetrwała. Grupę chorych o przetrwałej kolonizacji *S. aureus* charakteryzowała niepełna remisja zmian oraz wysokie poziomy IgE. Dodatkowo, współistnienie nadwrażliwości na alergeny wziewne stanowiło niezależny czynnik sprzyjający przetrwałej kolonizacji bakteryjnej.

Wyniki badań wskazują, że kolonizacja przez *S. aureus* może odgrywać istotną rolę w rozwoju i utrzymywaniu się zmian skórnych w AZS, a chorzy, którzy nie eliminują *S. aureus* ze skóry w toku leczenia, charakteryzują się odmiennym przebiegiem klinicznym oraz wyższymi poziomami IgE w surowicy. Mogą oni wymagać dodatkowego leczenia antybiotykami.

*Alergia Astma Immunologia*, 2002, 7(1), 33-43

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, *S. aureus*, IgE, antyhistaminik, steroid

Atopic dermatitis (AD) is a complex inflammatory skin disorder of unclear pathogenesis. Skin colonization with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) may play an important role in the pathogenesis of AD due to its allergenic, as well as superantigenic properties. The aim of the present study was to analyze the effects of oral antihistamine and topical corticosteroids treatment on the presence and intensity of skin colonization with *S. aureus* in relation to the skin lesion intensity in AD.

The study included 34 patients with long-duration atopic dermatitis during exacerbation of the disease and after 4 and 12 weeks of the treatment. At these timepoints bacteriological and clinical studies were conducted and total serum IgE levels were measured.

*S. aureus* skin colonization was found in all (100%) subjects during exacerbation of the disease, and its intensity was significantly correlated with the clinical severity of skin lesions and with IgE levels. In 70% of patients the treatment caused elimination of *S. aureus* from the skin of patients. In the remaining group (30%) the *S. aureus* colonization persisted during the treatment. This group was characterized by incomplete remission and significantly higher IgE levels than the remaining subjects eliminated *S. aureus* colonization. Additionally, the persistence of *S. aureus* colonization was associated with co-existence of inhalant allergen hypersensitivity.

In conclusion, skin colonization with *S. aureus* plays important role in the development and persistence of skin lesions in AD patients. Patients who do not eliminate *S. aureus* during classical treatment with antihistamines and topical steroids may require additional antibiotic treatment.

*Alergia Astma Immunologia*, 2002, 7(1), 33-43

**Key words:** atopic dermatitis, *S. aureus*, IgE, antihistaminics, corticosteroids

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest alergicznym schorzeniem zapalnym o wieloczynnikowej i nie do końca wyjaśnionej etiopatogenezie. Liczne kontrowersje dotyczą między innymi obserwowanej w tej jednostce chorobowej kolonizacji bakteryjnej zmian skórnych przez *Staphylococcus aureus* i jej znaczenia dla rozwoju choroby [1-3]. Gronkowce rzadko izoluje się ze skóry zdrowych osób, natomiast u chorych z AZS występują u 75-100% [4] w obrębie zmian skórnych, a u 30-50% w obrębie niezmiętej skóry [2]. Wykazano także, że u dzieci z AZS, intensywność kolonizacji koreluje ze stanem klinicznym [5]. Nasilonej kolonizacji bakteryjnej skóry w AZS mogą sprzyjać zaburzenia zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej [6-7]. U chorych z AZS obserwuje się bowiem ogólnie zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze [8]. Zmniejszona odporność na infekcje dotyczy przede wszystkim, choć nie wyłącznie, zakażeń skóry. U podstaw obserwowanych zaburzeń odporności komórkowej w AZS może leżeć, charakterystyczny dla stanów alergicznych, niedobór limfocytów subpopulacji  $T_{H1}$  i produkcji IFN- $\gamma$ . Zwraca również uwagę rola samej IgE w zwiększonej podatności na infekcje, ponieważ stwierdzono, że IgE może bezpośrednio prowadzić do upośledzenia funkcji granulocytów [9-11].

Kolonizacja skóry przez *S. aureus* nie jest tylko biernym przejawem obniżonej odporności bariery skórnej, ale odgrywa też znaczącą rolę w rozwoju obrazu choroby. *S. aureus* wywołuje reakcje zapalne zarówno poprzez bezpośrednie działanie prozapalne, jak również poprzez alergenowe działanie szeregu czynników (np. białek ściany komórkowej oraz egzotoksyn).

W surowicy chorych stwierdza się swoiste przeciwciała IgE przeciw antygenom *S. aureus* oraz jego toksynom (SEB, SEA), a poziomy tych przeciwciał koreluje z zaawansowaniem klinicznym choroby [12-14]. Ponadto enterotoksyny gronkowcowe mają działanie superantygennowe prowadząc do oligoklonalnej aktywacji 30% limfocytów T. Ostatnie badania wskazują, iż bakterie zlokalizowane są głównie w powierzchniowych warstwach skóry, a toksyny przez nie produkowane penetrują skórę i są zdolne do aktywacji produkcji wielu cytokin prozapalnych, w tym RANTES [15].

Wykazanie roli kolonizacji *S. aureus* w AZS sugeruje możliwość leczenia przeciwbakteryjnego w atopowym zapaleniu skóry. Istnieją prace wskazujące na poprawę stanu klinicznego oraz skuteczną eliminację *S. aureus* w toku takiego leczenia [16].

Klasyczne leczenie przeciwzapalne, obejmujące miejscowe stosowanie preparatów kortykosteroidowych wraz z doustnym podaniem leków antyhistaminowych, prowadzi do znacznej poprawy stanu klinicznego u chorych. Nie u wszystkich jednak chorych osiągnięta remisja jest pełna i klinicznie zadowalająca. Nie jest jasne, w jaki sposób

leczenie przeciwzapalne wpływa na występowanie oraz intensywność kolonizacji bakteryjnej zmian skórnych. Z jednej strony poprawa stanu klinicznego może prowadzić do eliminacji *S. aureus* ze skóry. Z drugiej strony, przetrwała kolonizacja bakteryjna nawet w okresie klinicznej remisji może stanowić jeden z mechanizmów tłumaczących nawrotowy przebieg atopowego zapalenia skóry. Jedyne nieliczne prace zajmowały się problematyką zmian kolonizacji skóry przez *S. aureus* u chorych z AZS, w toku klasycznego leczenia przeciwzapalnego. Wykazały one znamienne zmniejszanie się gęstości kolonizacji bakteryjnej skóry w wyniku leczenia miejscowego kortykosteroidami [17,18]. Nie jest jednak jasne, czy leczenie przeciwzapalne jest w rzeczywistości wystarczające dla wyeliminowania kolonizacji skóry przez *S. aureus* u wszystkich chorych z AZS.

Ponieważ uważa się, że kolonizacja zmian skórnych przez *S. aureus* może znacząco przyczyniać się do nasilania odczynów zapalnych, celem obecnej pracy było stwierdzenie, w jaki sposób klasyczne sposoby leczenia modulują kolonizację bakteryjną w AZS.

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Badania przeprowadzono w grupie 34 chorych na atopowe zapalenie skóry (17 kobiet i 17 mężczyzn) w wieku 16-50 lat (średnio  $26,3 \pm 1,6$ ), leczonych w Wojewódzkiej Poradni Alergologicznej w Krakowie. Rozpoznanie atopowego zapalenia skóry ustalano na podstawie kryteriów Hanifina i Rajki [19]. Warunkiem rozpoznania AZS było spełnienie co najmniej 3 dużych kryteriów. Do badań włączani byli chorzy z wieloletnim przebiegiem AZS (min. 2 lata), w okresie zaostrzenia choroby. Za zaostrzenie choroby uznawano wystąpienie uogólnionych zmian skórnych lub nasilonych zmian miejscowych w co najmniej dwu lokalizacjach (zaawansowanie  $> 2^\circ$  wg skali przedstawionej w tab. I).

Chorzy w ciągu ostatnich trzech miesięcy nie byli leczeni doustnymi ani parenteralnymi preparatami kortykosteroidowymi, poddawani immunoterapii, ani leczeni antybiotykami. W celu wykluczenia przewlekłych i ostrych chorób współistniejących, u wszystkich badanych wykonywano wielokrotne badanie podmiotowe, przedmiotowe, rutynowe badania pomocnicze tj. morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, OB, próby wątrobowe. W toku obserwacji stosowano u chorych leczenie doustnym preparatem antyhistaminowym (cetirizine; 10 mg dziennie) oraz miejscowo na zmiany stosowano preparaty kortykosteroidowe (mometazon lub propionian flutikazonu).

Grupę kontrolną stanowiło 10 zdrowych ochotników (studenci i personel służby zdrowia) dobranych pod względem płci (5 kobiet i 5 mężczyzn) i wieku (średnio 26,5 lat), u których wykluczono atopię na podstawie ujemnego

Tabela I. Skala oceny zaawansowania klinicznego zmian skórnych AZS. Miejscowe objawy skórne oceniano na podstawie obecności rumienia, obrzęku, przeczosów, lichenizacji oraz suchości skóry w skali 0-3 w odniesieniu do każdego z objawów (0-brak, 3-bardzo nasilone). Świąd i zaburzenia snu określano na podstawie skali subiektywnej oceny pacjenta opartej o *visual-analog scale* (VAS) 0-10. Nasilenie wymienionych objawów w poszczególnych stopniach klinicznych przedstawiono w tabeli w postaci cyfr przy nazwie objawu.

0. Bez objawów
1. Minimalne zmiany skórne, które nie zaburzają czynności dnia codziennego ani snu i nie wymagają leczenia
2. Umiarkowane miejscowe zmiany skórne: rumień, suchość skóry (1,2,3), umiarkowany obrzęk (1,2), pojedyncze przeczosy (1), lichenizacja (2,3), zajmujące 9-20% powierzchni ciała, wymagające leczenia, umiarkowany świąd (<5) z umiarkowanymi zaburzeniami snu (<5)
3. Rozległe zmiany miejscowe (20-40%): silny obrzęk (2,3), rumień (2,3), przeczosy (2,3), silna lichenizacja (2,3) oraz silny świąd (>5) powodujący zaburzenia snu (>5)
4. Uogólnione zmiany skórne, silny świąd skóry (>5) powodujący zaburzenia snu (>5)

wywiadu rodzinnego i osobniczego w kierunku chorób alergicznych, prawidłowych poziomów IgE oraz ujemnych testów skórnych z najczęstszymi alergenami.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania klinicznego, a od każdego chorego uzyskiwano świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

### Protokół badań

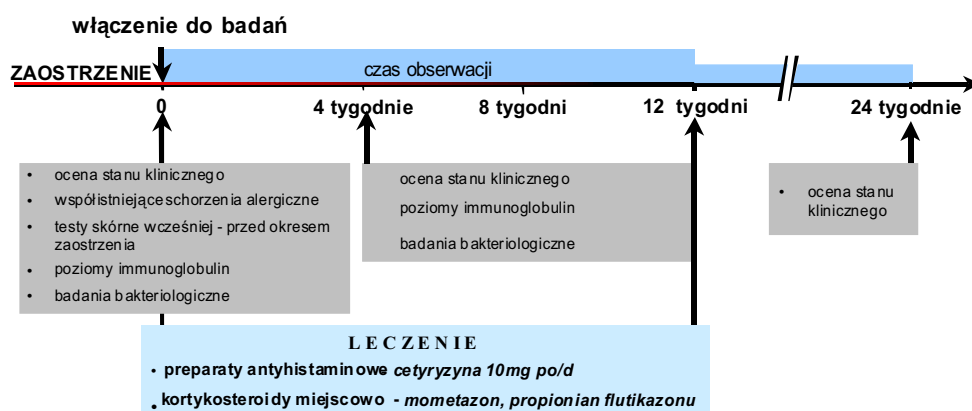
Chorych włączano do badań w okresie zaostrzenia zmian skórnych (ryc. 1). Doustne leki antyhistaminowe podawano przez okres 12 tygodni, zaś preparaty kortykosteroidowe stosowano w stopniowo zmniejszającej się dawce w miarę ustępowania zmian skórnych. Po 4 i 12 tygodniach oceniano stan kliniczny chorych, pobierano materiał do ba-

dań bakteriologicznych oraz pomiarów poziomów immunoglobulin w surowicy. Dodatkowo, stan kliniczny oceniano po 24 tygodniach. Testy skórne punktowe wykonywano przed włączeniem chorych do badań, w okresie poprzedzającej remisji (zaawansowanie zmian skórnych: 0-4).

W momencie włączania do badań u każdego pacjenta zbierany był szczegółowy wywiad lekarski z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego i osobniczego w kierunku schorzeń alergicznych oraz uczuleń na alergeny. Szczególną uwagę zwracano na czas trwania AZS, jego dotychczasowy przebieg, skłonność do infekcji, oraz występowanie schorzeń towarzyszących. Analizowano podatność na występowanie zakażeń bakteryjnych skóry w wywiadzie (ropnie, liszajec zakaźny, róża, ropowica, łupież rumieniowy i inne). Podczas każdej wizyty oceniano nasilenie zmian skórnych w 5-stopniowej skali (zmodyfikowana skala Rajki [8]) przedstawionej w tab. I.

### Punktowe testy skórne

U wszystkich badanych, w okresie remisji poprzedzającej włączenie do badania, wykonano testy skórne punktowe przy użyciu standaryzowanych ekstraktów alergenowych firmy SmithKleineBeecham z alergenami kurzu domowego, *Dermatophagoides pteronyssimus*, pyłków traw, drzew i chwastów, pokarmów (mleko, jaja), pleśni, oraz pierza i sierści zwierząt. Alergeny do testów punktowych zawieszono w roztworze soli fizjologicznej z gliceryną. Stężenie alergenów określano w jednostkach PNU (1PNU=0,00001mg azotu białkowego) i wynosiło ono dla alergenów wziewnych, w zależności od preparatu, od 2500-5000 PNU/ml. Jako płyn kontrolny ujemny stosowano roztwór 0,9% NaCl z gliceryną zawierający 0,4% fenolu. Kontrolę dodatnią stanowił 0,1% roztwór *Histaminum dihydrochloricum* w soli fizjologicznej z gliceryną i fenolem (0,4%). Testy skórne punktowe przeprowadzano na powierzchni zgięciowej przedramion. Reakcję wczesną (po 15 minutach) uznawano za dodatnią, gdy średnica bąbla była większa od 3 mm.



Ryc. 1. Protokół badań

## Badania bakteriologiczne

Materiał do badań bakteriologicznych uzyskiwany był z 4 obszarów skóry zmienionej oraz z 2 – niezmienionej. Miejsca pobrania obejmowały cztery obszary zmian skórnych o największym nasileniu objawów. Najczęściej były to okolice zgięć łokciowych i podkolanowych. W celu kontroli pobierano materiał z miejsc niezmienionych chorobowo (okolice międzyłopatkowej i łędźwiowej), które, będąc trudnodostępnymi dla chorego, stwarzają małe prawdopodobieństwo przeniesienia bakterii ze zmian skórnych. Materiał do badań bakteriologicznych pobierano zmodyfikowaną metodą Williamsona i Kligmana [20]. Do powierzchni skóry dociskano szklany cylinder o średnicy 2,5 cm i, z ograniczonego w ten sposób obszaru, wyplukiwano bakterie solą fizjologiczną (1 ml). Metoda ta jest bardziej dokładna od metody odciskowej i wymazywania, ponieważ pozwala uzyskiwać również materiał z nierówności skóry, licznych w obrębie zmian skórnych w AZS.

Wymazy z gardła i przedsonka nosa pobierano za pomocą jałowych wacików, unikając dotykania innych obszarów podczas pobierania materiału, szczególnie podczas pobierania wymazów z gardła.

Pobrano materiał posiewano na płytki z podłożem agarowym (Oxoid UK, Ltd), z dodatkiem 5% krwi baraniej i inkubowano przez 18h w 37°C. Identyfikację bakterii wykonywano za pomocą standardowych technik laboratoryjnych na podstawie morfologii kolonii, oceny mikroskopowej preparatów barwionych metodą Grama oraz zdolności do produkcji określonych enzymów i czynników (w przypadku rodzaju *Staphylococcus* pod uwagę brano obecność koagulazy, wynik badania testem API STAPH oraz wrażliwość na oksacylinę).

W celu ilościowej oceny *S. aureus* posiewano próbki uzyskane ze skóry w kolejnych dziesiętnych rozcieńczeniach na pożywkę hodowlaną zawierającą agar z krwią. Hodowle inkubowano przez 24 godziny w 37°C. Określano ilość CFU (*colony forming unit*) i przeliczano ją na 1 cm<sup>2</sup> badanej powierzchni skóry. Uzyskane wartości analizowano po przekształceniu log<sub>10</sub>.

## Pomiar poziomów immunoglobulin w surowicy

Pomiaru poziomu całkowitych immunoglobulin IgG, IgM, IgA, i IgE w surowicy dokonywano podczas zastrzeżenia oraz po 4 i 12 tygodniach obserwacji. Pomiaru były dokonywane przy pomocy nefelometru BN II firmy Behring z zastosowaniem standardowych odczynników firmy Date Behring.

Pomiaru całkowitego stężenia IgE dokonywano metodą immunoenzymatyczną (ELISA) z wykorzystaniem zestawu diagnostycznego Ala STAT Total IgE (DPC). Dolna granica oznaczalności zastosowanych pomiarów wynosiła dla IgE 28 IU/ml.

## Analiza statystyczna

W analizie statystycznej pod uwagę brano trzy zagadnienia – estymację, korelację oraz weryfikację hipotez. W ramach analizy wstępnej dla wszystkich danych empirycznych wyznaczano dystrybuanty empiryczne i typowe statystyki opisowe. Zbadano rozkłady wszystkich zmiennych ilościowych ciągłych. Założenie normalności rozkładów weryfikowano testem Shapiro-Wilk'a. Do weryfikacji hipotez o równości średnich arytmetycznych zastosowano: test F-Fishera do zbadania równości wariancji, test t-Studenta dla zmiennych nie związanych oraz test t-Studenta dla zmiennych związanych przy założeniu normalności rozkładu. W przypadku rozkładu różnego od normalnego dla porównania średnich w próbach powiązanych stosowano test Wilcozona, zaś do porównywania różnic między próbkami populacji, w których stwierdzono rozkład różny od rozkładu normalnego stosowano test U Mann-Whitney'a. Do porównywania średnich w więcej niż dwóch grupach stosowano analizę wariancji (ANOVA).

Do weryfikacji hipotez o braku różnic we wskaźnikach struktury zastosowano test wskaźnika struktury. W przypadku analizy zmian ilościowych flory bakteryjnej skóry zastosowano przekształcenie logarytmiczne dziesiętne danych. W analizie wpływu różnych czynników towarzyszących na gęstość bakterii w obrębie zmian skórnych zastosowano wieloczynnikową analizę wariancji ANOVA. Poziom znamienności ustalono na p≤0,05.

## WYNIKI

### Charakterystyka kliniczna badanych

Charakterystykę kliniczną chorych na AZS przedstawiono w tabeli II. Były to z reguły osoby o długoletnim, przewlekłym przebiegu choroby (min-2, maks-32 lat).

Dominującymi objawami klinicznymi u chorych w okresie nasilenia zmian skórnych były nieostro odgraniczone ogniska rumieniowe, z obrzękiem, miejscami z przeczosami, zlokalizowane przede wszystkim w okolicach zgięć łokciowych i podkolanowych, często również w okolicy nadgarstków i kostek. U części chorych zmiany były zlokalizowane na podudziach oraz karku. U wszystkich chorych wiodącym objawem był nasilony świąd. W obrębie zmian skórnych, ani na skórze niezmienionej, nie stwierdzano obecności ropni, ani objawów innych zakażeń (m.in. liszajca zakaźnego, róży, ropowicy, łupieżu rumieniowego).

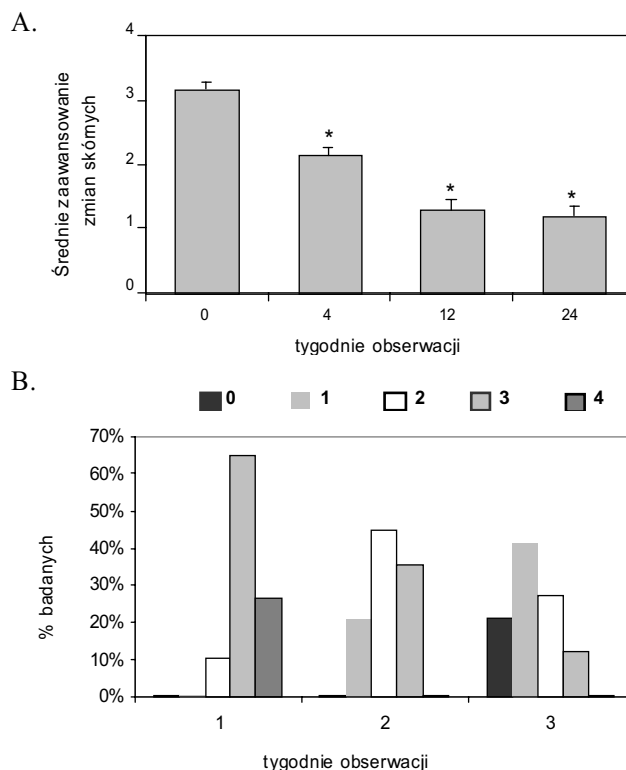
### Poprawa stanu klinicznego w toku leczenia

W toku leczenia zaobserwowano znamienne poprawę stanu klinicznego chorych, która utrzymywała się w ciągu następnych 6 miesięcy (ryc. 2A). Zmniejszenie średniego nasilenia zmian skórnych było znamienne już po 4 tygodniach leczenia (z 3,17±0,1 do 2,15±0,1, p<0,01), a następnie ulegało utrwaleniu i osiągnęło po 12 tygodniach

Tabela II. Charakterystyka kliniczna badanych na początku obserwacji (średnie arytmetyczne  $\pm$  SEM)

	Chorzy z AZS	Grupa kontrolna
Liczba badanych	34	10
Średni wiek (lata)	26,3 $\pm$ 1,61 [min-16; max-50]	26,18 ( $\pm$ 1,2)
Płeć	17K 17M	5K, 5M
Średni czas trwania AZS	15,24 $\pm$ 1,7 lat [min-2; max-32]	0
Stopień zaawansowania klinicznego AZS	śr. 3,2 $\pm$ 0,1 [min-2; max-4] mediana: 3	0
Liczba obszarów zmienionych	śr. 4,5 $\pm$ 0,35 [min-2; max-8] mediana: 4,5	0
Nawracające infekcje (dróg oddech., zatok, migdałków i in.)	15 (44,1%)	1 (10%)
Schorzenia towarzyszące:		
a - astma oskrzelowa	19 (55,9%)	0
b - nieżyt nosa	25 (73,5%)	
c - dodatnie testy punktowe z alergenami wziewnymi	28 (82,3%)	
d - nadwrażliwość na aspirynę	1 (2,9%)	
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii	21 (62%)	0
Kolonizacja zmian skórnych przez <i>S. aureus</i>	34 (100%)	0
Występowanie infekcji skóry (vide metodyka badań)		
a - w chwili badania	0 (0%)	0
b - skłonność w wywiadzie	5 (14,7%)	0
Testy skórne dodatnie:		
Roztocze kurzu dom.	26 (76,5%)	0
Pyłki traw	20 (58,8%)	0
Pyłki drzew	8 (23,5%)	0
Pyłki chwastów	4 (11,8%)	0
Pokarmy (mleko, jaja)	4 (11,8%)	0
Pleśnie	5 (14,7%)	0
Pierze	3 (8,8%)	0
Sierść zwierząt	1 (2,9%)	0

leczenia wartość średnią 1,3 $\pm$ 0,2. Na początku obserwacji u 31 (91%) chorych stwierdzono 3 lub 4 stopień zaawansowania zmian. W toku leczenia zaobserwowano zmniejszenie się intensywności zmian skórnych oraz liczby zajętych obszarów (dane nie pokazane). U chorych obserwowano zmniejszenie nasilenia rumienia oraz ustępowanie obrzęku. Po 3 miesiącach u 22 chorych (ok. 65% - ryc. 2B) objawy ustąpiły całkowicie lub ograniczone były do zmian skórnych nie wymagających leczenia (stopień zaawansowania < 2°). Ustępowaniu zmian skórnych towarzyszyło ustąpienie objawów subiektywnych (świądu, zaburzeń snu).



Ryc.2. Poprawa stanu klinicznego chorych

A – średnie wartości współczynnika zaawansowania zmian skórnych, mierzonego w skali 0-4 w kolejnych tygodniach obserwacji  
B – procent chorych wykazujących dany stopień zaawansowania (cyfry nad wykresem oznaczają stopień zaawansowania)  
\* –  $p < 0,01$  względem wartości wyjściowej

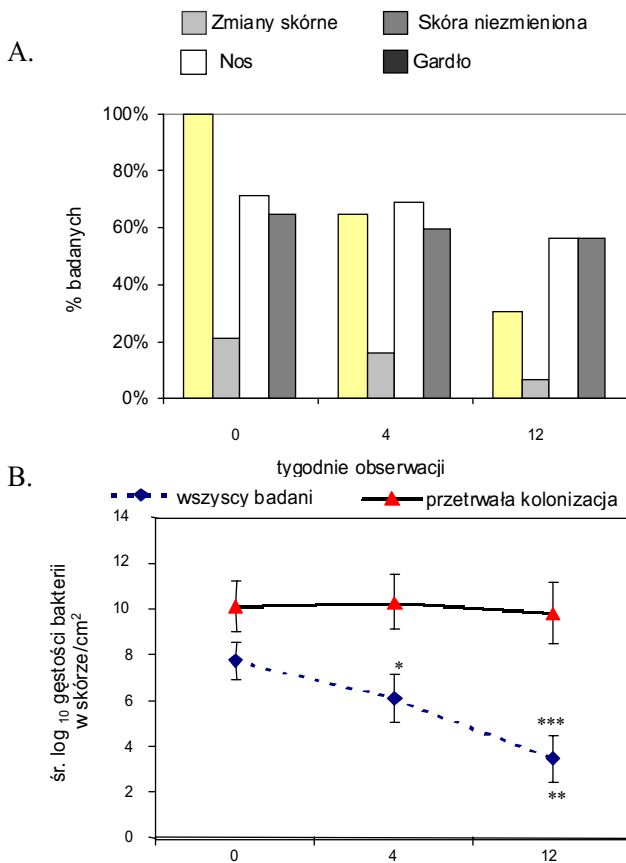
### Występowanie kolonizacji *S. aureus* na skórze i błonach śluzowych w okresie zaostrzenia i w toku leczenia

Badania bakteriologiczne materiału pochodzącego z wyplukiwania zmian skórnych wykazały obecność *S. aureus* u wszystkich 34 chorych (100%) w obrębie zmian skórnych oraz u 8 badanych (23,5%) w skórze niezmiennionej. Kolonizacja skóry niezmiennionej, jak również błon śluzowych przedślonka nosa i gardła, u chorych na atopowe zapalenie skóry, była znacznie częstsza niż w grupie kontrolnej ( $p < 0,02$ , tab. III). Nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania innych bakterii w obrębie błony śluzowej nosa i gardła w porównaniu z grupą kontrolną (dane nie pokazane).

W trakcie leczenia preparatami antyhistaminowymi oraz miejscowo kortykosteroidami zaobserwowano znamienne zmniejszenie nasilenia kolonizacji zmian skórnych przez *S. aureus* ( $p < 0,001$ , ryc. 3A i B). Kolonizacja zmian skórnych występowała u wszystkich 34 chorych (100%) w okresie zaostrzenia. Pod wpływem leczenia objawowego doszło do eliminacji *S. aureus* ze zmian skórnych, u 13 chorych po 4 tygodniach (38%) ( $p < 0,05$ ), zaś u 24 pacjentów (71%) po 3 miesiącach leczenia ( $p < 0,01$ ) (ryc. 3A). Nie stwierdzono znamienych zmian wystę-

Tabela III. Charakterystyka kolonizacji skóry i błon śluzowych przez *S. aureus* w okresie zaostrzenia u chorych AZS w porównaniu z grupą kontrolną

	Chorzy z AZS n (%)	Grupa kontrolna n (%)	p
Liczba badanych	34	10	
<i>S. aureus</i> na błonie śluzowej			
a. nosa	19 (73,1%)	3 (30%)	0,02
b. gardła	17 (65,4%)	2 (20%)	0,02
Kolonizacja zmian skórnych przez <i>S. aureus</i>			
średni log <sub>10</sub> gęstości bakterii/cm <sup>2</sup> (±SEM)	7,7(±0,8)	0	
Kolonizacja skóry niezmiętej przez <i>S. Aureus</i> [n badanych (%)]			
średni log <sub>10</sub> gęstości bakterii/cm <sup>2</sup> (±SEM)	1,7 (±0,3)	0	



Ryc.3. A. Kolonizacja bakteryjna skóry oraz błon śluzowych nosa i gardła w toku leczenia.

A – odsetek badanych osób z kolonizacją *S. aureus* w kolejnych tygodniach obserwacji

- \* p<0,05 w stosunku do okresu zaostrzenia;
- \*\* p<0,01 w stosunku do okresu zaostrzenia

B – zmiany średniej liczby bakterii w obrębie zmian skórnych (±SEM).

- \* p<0,05 względem „0”;
- \*\* p<0,01 względem „4”
- \*\*\* p<0,001 względem „0”

Za punkt „0” uznano średni log<sub>10</sub> gęstości bakterii *S. aureus* w okresie zaostrzenia w grupie chorych, u których w wyniku 12 tyg. leczenia uzyskano całkowitą eliminację bakterii

powodzenia kolonizacji skóry niezmiętej ani błon śluzowych przedsionka nosa i gardła, które przez cały okres badania utrzymywały się u 55-65% badanych (ryc. 3A). W okresie obserwacji, doszło do znamiennego obniżenia się średniej wartości log<sub>10</sub> z ilości bakterii w obrębie zmian skórnych z wartości średniej 7,7±0,8 do 6,0±1 po 4 tygodniach (p<0,05 vs zaostrzenie), a następnie do wartości 3,4±1 po 12 tygodniach leczenia (p<0,001 vs zaostrzenie) (ryc. 3B).

U 10 chorych (29%) jednak kolonizacja zmian skórnych przez *S. aureus* przetrwała w trakcie leczenia (ryc. 3A). U chorych tych nie zaobserwowano również znamiennego zmniejszania się gęstości bakterii w zmianach skórnych. Wartości log<sub>10</sub> gęstości bakterii na cm<sup>2</sup> zmian wynosiły w tej podgrupie chorych 10,1±1 w okresie zaostrzenia; 10,3 po 4 tygodniach oraz 9,8±1,3 po 12 tygodniach leczenia (ryc. 3B).

### Poziomy immunoglobulin

Podczas leczenia obok poprawy stanu klinicznego chorych doszło do znamiennego obniżenia się poziomów całkowitych IgE w surowicy z 1563,3±459,8 do 1266,3±364,1 IU/ml. Poziomy innych immunoglobulin nie uległy znamienym zmianom (dane nie pokazane). Charakterystyczna jest bardzo duża wartość SEM, jak również odchylenia standardowe wartości średniej poziomów całkowitych IgE. Jest ona odzwierciedleniem znacznego rozrzutu tych wartości. U 10 (30%) chorych poziomy IgE były „w normie” (poniżej 100 IU/ml), zaś u pozostałych 24 (70%) były podwyższone (>200 IU/ml). W tej grupie u 9 chorych poziomy IgE były szczególnie wysokie i wynosiły > 2000 IU/ml. Znamienne wyższe poziomy IgE stwierdzano u chorych z dodatnimi wynikami testów skórnych z alergenami wziewnymi w stosunku do chorych nie wykazujących tej nadwrażliwości (1891±430 IU/ml vs 124±30 IU/ml; p<0,05). Nie stwierdzono znamienych różnic w poziomach IgE w grupie z towarzyszącą astmą oskrzelową ani nieżytem nosa (dane nie pokazane).

### Przetrwała kolonizacja bakteryjna a zaawansowanie kliniczne AZS

Ze względu na znaczne różnice w eliminacji *S. aureus* ze skóry pacjentów podzielono na 2 podgrupy. Grupę 1 stanowili chorzy, u których leczenie przeciwwzapalne doprowadziło do eliminacji *S. aureus* ze zmian skórnych, natomiast grupę 2 badani, u których kolonizacja bakteryjna przetrwała, pomimo 12 tygodniowego leczenia (grupa 2). Jak pokazano uprzednio na rycinie 3, grupy 1 i 2 nie różniły się znamienne pod względem gęstości kolonizacji (log<sub>10</sub>bakterii/cm<sup>2</sup>) w okresie zaostrzenia (6,9±2 vs 10,1±1; p=0,15). U chorych z grupy 1, u których kolonizacja bakteryjna ustąpiła, zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się gęstości bakterii w obrębie zmian skórnych w toku obserwacji 6,9±2 vs 3,7±1 vs 0 (odpowiednio w zaostrzeniu vs po 4 tygodniach vs po 12 tygodniach; p<0,01). Jak

omówiono poprzednio, w grupie chorych, u których kolonizacja skóry zmienionej przetrwała (grupa 2), nie zaobserwowano zmian średniej gęstości bakterii w obrębie zmian.

W grupie 1 zaobserwowano również zmniejszenie się kolonizacji bakteryjnej błon śluzowych. Różnice w występowaniu nosicielstwa na błonach śluzowych nie były jednak znamienne statystycznie. W obu grupach, w toku obserwacji, zaobserwowano całkowite ustąpienie kolonizacji skóry niezmienionej, chociaż w grupie 2, z przetrwałą kolonizacją zmian skórnych, ustąpienie kolonizacji skóry niezmienionej stwierdzono dopiero po 12 tygodniach leczenia.

Pomiędzy wyróżnionymi grupami zaobserwowano szereg znaczących różnic klinicznych. Zaawansowanie kliniczne zmian skórnych u chorych, u których doszło do eliminacji *S. aureus* w toku leczenia (grupa 1) było znacznie mniejsze niż u pacjentów, u których kolonizacja bakteryjna utrzymywała się przez cały okres obserwacji. Różnica ta widoczna już podczas pierwszego badania (odpowiednio  $3,0 \pm 0,1$  vs  $3,5 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) utrzymywała się przez cały okres obserwacji, chociaż w obu grupach chorych dochodziło do znacznej poprawy stanu klinicznego (ryc. 4). Po 4 tygodniach leczenia średnie zaawansowanie zmian skórnych wynosiło w grupie 1  $1,9 \pm 0,2$ , a w grupie drugiej –  $2,6 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). Ta znamienna różnica zaawansowania klinicznego była również obecna po 12 tygodniach leczenia ( $1,0 \pm 0,3$  vs  $1,9 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), a nawet w klinicznej obserwacji odległej 12 tygodni po zakończeniu leczenia ( $0,9 \pm 0,3$  vs  $1,8 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 4).

Dodatkowo grupy różniły się występowaniem astmy oskrzelowej oraz charakterystyką dodatknych wyników testów skórnych. U wszystkich chorych (100%), u których kolonizacja zmian skórnych przetrwała w toku leczenia (grupa 2), stwierdzano dodatnie testy skórne z alergenami wziewnymi, zaś astmę oskrzelową u 9 (90%), podczas

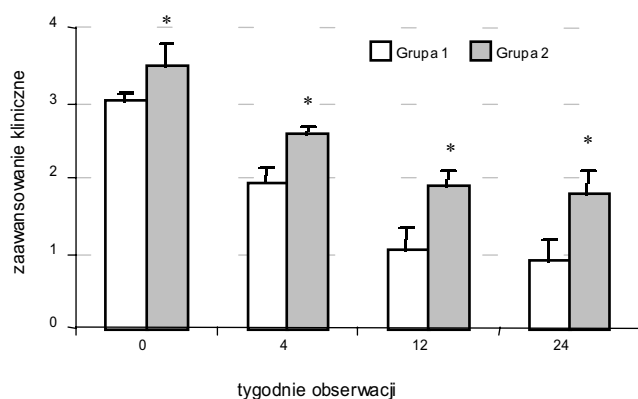
gdy w grupie 1 dodatkowo punktowe testy skórne z alergenami inhalacyjnymi występowały u 75% badanych ( $p = 0,2$  vs grupa 2), zaś astma u 10 (30%) ( $p = 0,1$  vs grupa 2).

### Poziomy IgE w grupach o różnej zdolności do eliminacji *S. aureus*

W grupie chorych, u których doszło do eliminacji *S. aureus* ze zmian skórnych (grupa 1) poziomy IgE całkowitego w surowicy były znacznie niższe niż w grupie badanych, u których kolonizacja przetrwała (tab. IV). Jednocześnie nie stwierdziliśmy różnic w poziomach innych immunoglobulin. Różnica w poziomach IgE utrzymywała się podczas całego okresu obserwacji. Co więcej wyjściowy poziom IgE był znamienne związane z intensywnością kolonizacji bakteryjnej (ryc. 5), która była większa w grupie chorych o poziomach IgE powyżej 2000 IU/ml ( $n = 9$ ). Ponadto w grupie tej kolonizacja bakteryjna przetrwała u 6 (75%) badanych. Przeciwnie zjawisko było obserwowane u chorych z poziomami IgE poniżej 200 IU/ml ( $n = 7$ ), u których do eliminacji *S. aureus* doszło u 5 (71%) badanych (ryc. 5).

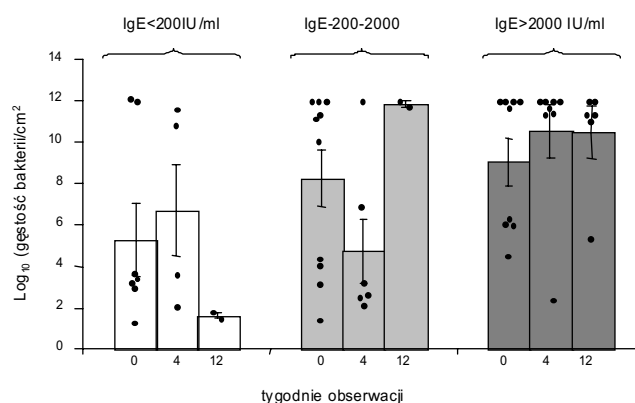
Tabela IV. Poziomy immunoglobulin w surowicy krwi (IgG, IgA, IgM oraz IgE całk.) u chorych, u których *S. aureus* został wyeliminowany ze skóry w toku leczenia (grupa 1) oraz u chorych z przetrwałą kolonizacją (grupa 2).

Immunoglobulina	Grupa 1 (n=24)	Grupa 2 (n=10)	P
IgA	$3,1 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,5$	NS
IgG	$16,5 \pm 0,8$	$17,5 \pm 0,9$	NS
IgM	$2,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,3$	NS
IgE	$621 \pm 21,5$	$3842 \pm 72$	<0.01



Ryc. 4. Zaawansowanie kliniczne zmian skórnych na początku obserwacji i jego zmiany w toku leczenia w zależności od ostatecznej eliminacji bakterii ze skóry. Grupa 1 – całkowita eliminacja *S. aureus* ze zmian skórnych; grupa 2 – przetrwała kolonizacja *S. aureus*

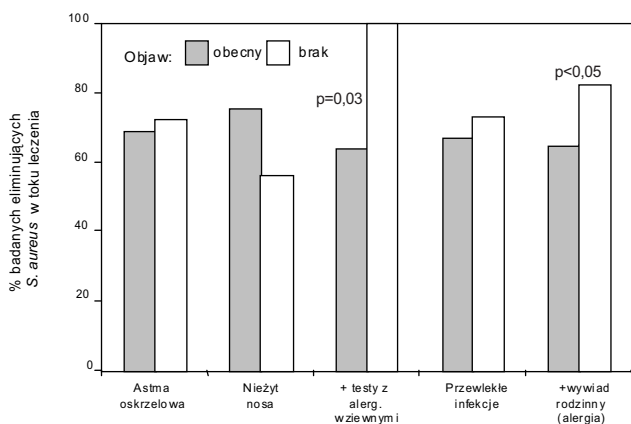
\* –  $p < 0,05$  względem grupy 1



Ryc. 5. Zmiany średniej gęstości bakterii w obrębie zmian skórnych w zależności od poziomów IgE w surowicy. Chorzy zostali zgrupowani w 3 grupy, w zależności od poziomów IgE. Pojedyncze punkty oznaczają intensywność kolonizacji bakteryjnej u indywidualnych chorych, zaś słupki przedstawiają wartości średnie ( $\pm$ SEM).

### Zależność klinicznych objawów towarzyszących i eliminacji bakterii ze zmian skórnych

Porównanie zdolności do eliminacji *S. aureus* ze zmian skórnych wyrażonej w procentach w grupach chorych w zależności od współistniejących objawów i cech klinicznych wykazało, że eliminacja *S. aureus* była mniejsza u chorych z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi oraz u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku schorzeń alergicznych (ryc. 6). Jednocześnie, u chorych z AZS, nie stwierdzono znamiennej zależności współistnienia astmy oskrzelowej z mniejszą eliminacją *S. aureus* ze zmian skórnych ( $p=0,6$ ). Również czas rozpoczęcia choroby (w dzieciństwie/ w wieku dorosłym) nie wpływał na zdolność do eliminacji bakterii ze zmian skórnych (dane nie pokazane).



Ryc.6. Eliminacja (% chorych eliminujących) *S. aureus* ze zmian skórnych u chorych w zależności od współistniejących schorzeń alergicznych oraz wywiadu rodzinnego

### DYSKUSJA

Atopowe zapalenie skóry jest schorzeniem o bardzo złożonej etiologii. Początkowo uważano, że mechanizmy powstawania alergicznej reakcji zapalnej w AZS są związane z reakcją nadwrażliwości typu I, zależną od interakcji swoistych IgE z uczulającymi alergenami. Jednak u wielu chorych do rozwoju zmian zapalnych o charakterze AZS dochodzi bez wyraźnego związku z uczulającymi alergenami lub wykrycie uczulającego alergenu nie jest możliwe.

Dyskusja na temat znaczenia czynników infekcyjnych, w tym bakterii i grzybów, w patogenezie AZS rozpoczęła się ponad 100 lat temu [21]. Do dziś jednak mechanizmy, występowanie oraz źródła i znaczenie kolonizacji bakteryjnej skóry chorych z AZS nie są jasne i stanowią przedmiot intensywnych badań [14,15,22-26].

W prezentowanej pracy analizowano występowanie kolonizacji zmian skórnych AZS przez *S. aureus* w odniesieniu do zaawansowania klinicznego. Analizowane parametry badano w okresie zaostrzenia choroby oraz w re-

misji uzyskanej w toku leczenia doustnymi preparatami antyhistaminowymi oraz kortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Jednym z ważnych kryteriów wykluczających chorego z badania była potrzeba stosowania jakiegokolwiek formy terapii antybakteryjnej.

Leczenie miejscowe preparatami kortykosteroidowymi i doustne lekami antyhistaminowymi doprowadziło do znacznej poprawy klinicznej u wszystkich chorych. Jest to forma leczenia o ustalonej skuteczności [17,27-29]. Nie u wszystkich chorych leczenie to okazało się wystarczające. Pełna remisja po 12 tygodniach leczenia wystąpiła w badanej grupie u ok. 65% chorych. U pozostałych, pomimo wyraźnej poprawy, zmiany utrzymywały się. Zjawisko przewlekłego utrzymywania się zmian skórnych o umiarkowanym nasileniu jest ostatnio przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. Niektórzy sugerują nawet używanie terminu „ostrej” i „przewlekłej” fazy AZS, zamiast zaostrzenia i remisji [30,31]. Najnowsze badania sugerują odmienne mechanizmy patogenetyczne, jakie mogą leżeć u podstaw występowania ostrych i przewlekłych zmian skórnych w AZS [32,33]. W okresie zaostrzenia AZS dominuje odpowiedź odpornościowa typu Th2, podczas, gdy w fazie przewlekłej dochodzi do nadprodukcji cytokin typu Th1. Zróżnicowanie to może mieć związek ze znaczeniem kolonizacji *S. aureus* w indukowaniu zaostrzeń choroby, ponieważ toksyny *S. aureus*, mogą nasilać produkcję cytokin Th2 [34].

W okresie zaostrzenia choroby stwierdzono występowanie kolonizacji zmian skórnych przez *S. aureus* u wszystkich badanych. Leyden i wsp. [35] oraz Aly i wsp. [36] stwierdzili występowanie *S. aureus* w zmianach skórnych u 100% chorych o znacznie nasilonych zmianach wysiękowych. W innych doniesieniach częstość kolonizacji określano na 70-75% [2,5,37], co najprawdopodobniej było związane z inną metodą pobierania materiału (metody odciskowe oraz wymazy). Zastosowana w pracy technika pozwoliła na bardziej dokładne badanie bakterii kolonizujących powierzchnię skóry wraz z jej nierównościami i zagłębieniami. Ponadto w większości dotychczasowych opracowań materiał pobierano tylko z 1-2 lokalizacji zmian skórnych, a nie z 4 obszarów skóry zmienionej i 2 niezmienionej, jak miało to miejsce w niniejszej pracy.

W dostępnym piśmiennictwie obecność *S. aureus* w przedsionku nosa pacjentów z AZS stwierdzano podobnie jak w danych przedstawionych w pracy, u ok. 70-80% [36]. Aly i wsp. wykazali ponadto, kolonizację skóry niezmienionej w okresie zaostrzenia u 76% chorych [36]. U badanych przez nas chorych była ona obecna tylko u 25%, zaś w grupie kontrolnej nie występowała, co jest bliższe wynikom prezentowanym w nowszych opracowaniach [2, 5]. Różnica ta może być związana z poprawą warunków higienicznych chorych na AZS pomiędzy rokiem 1977 (Aly i wsp.) a czasem wykonania



pozostałych badań, w tym obecnego opracowania. Reasumując przedstawione dane są zgodne z dotychczasowymi badaniami wskazującymi na znacznie zwiększoną kolonizację bakteryjną zmian skórnych w okresie zaostrzenia AZS.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na znamienne podwyższenie poziomu całkowitego IgE w surowicy u badanych w okresie zaostrzenia objawów [38]. Zjawisko to może być odbiciem ogólnoustrojowej aktywacji procesów zapalnych związanych z nadprodukcją cytokin typu Th2 w okresie zaostrzenia choroby. Zmiany syntezy IgE mogą też być po części związane z kolonizacją *S. aureus* u chorych w okresie zaostrzenia, gdyż, jak wykazano, toksyny *S. aureus*, mogą znacznie nasilać produkcję cytokin Th2 i IgE [34,39]. Wprawdzie w okresie zaostrzenia kolonizacja zmian skórnych przez *S. aureus* była obecna u wszystkich badanych, jednak nie była jednorodna. Wysoka wyjściowa gęstość kolonizacji zmian skórnych przez *S. aureus* była związana przede wszystkim z podwyższonymi poziomami całkowitymi IgE.

Stwierdzono również, iż miejscowe leczenie kortykosteroidami oraz ogólne preparatami antyhistaminowymi doprowadziło w badanej grupie, do znacznego zmniejszenia występowania kolonizacji zmian skórnych przez *S. aureus*. Podobny efekt opisano już w literaturze [17,18], jednak autorzy prowadzili leczenie i obserwację chorych znacznie krócej (1 i 2 tygodnie) niż w obecnym badaniu, obserwując znamienne spadki gęstości bakterii na skórze, a nie całkowitą eliminację bakterii ze zmian. Trudno jednoznacznie stwierdzić czy obserwowana przez nas eliminacja bakterii jest wynikiem pogarszającego się dla nich środowiska bytowania, czy też dochodzi do niej poprzez aktywne działanie układu odporności, co w konsekwencji prowadzi do poprawy klinicznej. Najprawdopodobniej oba mechanizmy odgrywają istotną rolę. Bardzo interesujące są obserwacje zmniejszenia kolonizacji bakteryjnej skóry niezmienionej w toku leczenia doustnymi antyhistaminami. Może mieć to związek z opisanym niedawno przez Jutela i wsp. mechanizmem immunomodulującego działania histaminy [40].

W prezentowanej pracy nie dokonywaliśmy oceny występowania swoistych IgE skierowanych przeciw antygenom *S. aureus*. Jest to bardzo interesujące zagadnienie, jako że w surowicy chorych stwierdza się swoiste przeciwciała IgE przeciw *S. aureus* oraz jego toksynom (SEB, SEA), a poziomy tych przeciwciał korelują z zaawansowaniem klinicznym choroby [12-14,41,42]. Sugeruje to znaczącą rolę enterotoksyn bakteryjnych w patogenie AZS. Autorzy cytowanych prac nie analizowali jednak związków pomiędzy obecnością w surowicy swoistych przeciwciał IgE a zdolnością do eliminacji bakterii ze skóry w toku leczenia.

Jednym z istotnych problemów klinicznych związanych z leczeniem AZS jest fakt, że jedynie u części chorych możliwe jest uzyskanie pełnej remisji objawów skór-

nych przy użyciu klasycznych metod leczenia [43,44]. U części chorych natomiast remisja jest niepełna. Wyniki prezentowanej pracy sugerują, iż u tych chorych kolonizacja przez *S. aureus* jest wyjściowo bardziej nasilona i nie ustępuje w toku leczenia. W związku z tym u chorych tych może istnieć potrzeba dodatkowej antybiotykoterapii (miejscowej) w celu eradykacji bakterii ze skóry.

U części chorych (30%) w toku miejscowego leczenia nie doszło do eliminacji *S. aureus* ze skóry. Bakterie były obecne także w okresie „remisji”, która u tych chorych była niepełna. Co istotne, liczba izolowanych ze zmian gronkowców nie ulegała większym wahanom. Z klinicznego punktu widzenia chorzy ci stanowią bardzo istotną, choć dotychczas nie analizowaną, grupę. Wydaje się, że bliższe scharakteryzowanie tych chorych pozwoliłoby na wczesne włączenie u nich leczenia przeciwbakteryjnego (np. miejscowych maści antybiotykowych) jeszcze w okresie zaostrzenia. Ponadto, wyodrębnienie tej grupy, od chorych, którzy bez dodatkowej antybiotykoterapii wyeliminują *S. aureus* ze skóry, pozwoliłoby na uniknięcie niepotrzebnego stosowania chemioterapii, co w dobie rozwijającej się oporności na antybiotyki jest niezwykle istotne.

Chorzy, którzy nie wyeliminowali *S. aureus* ze skóry charakteryzowali się wyjściowo wyższym stopniem zaawansowania klinicznego. Jednak różnica w zaawansowaniu klinicznym w okresie zaostrzenia pomiędzy grupą chorych, u których następnie doszło do eliminacji bakterii (grupa 1) i u tych, u których kolonizacja przetrwała (grupa 2) była tylko graniczna. Znaczna różnica pojawiła się po 4 tygodniach leczenia i utrzymywała się przez cały okres badania, a także w ciągu dalszych 24 tygodni.

U chorych, u których nie doszło do eliminacji *S. aureus* ze skóry, bardziej nasilona była również kolonizacja skóry niezmienionej, brak natomiast było różnic w odniesieniu do wyjściowej kolonizacji błon śluzowych. U analizowanej podgrupy nie doszło do zmian częstości kolonizacji błon śluzowych podczas leczenia, natomiast w grupie, w której *S. aureus* został ze skóry wyeliminowany, kolonizacja nosa i gardła zmniejszyła się, choć nie była to zmiana statystycznie znamienne.

Charakterystyczną cechą grupy chorych, u których nie doszło do eliminacji *S. aureus* ze skóry było znaczne podwyższenie poziomów IgE. Może to sugerować znaczenie podwyższonych poziomów IgE w ułatwianiu kolonizacji bakteryjnej skóry w AZS. W zespołach związanych z hyperimmunoglobulinemią E (HIES) (np. zespół Joba) występują często nawracające skórne infekcje bakteryjne, szczególnie szczepami *Staphylococcus aureus*, jak i grzybicze (*Pityrosporum ovale*) [45-47]. Poziomy całkowitych IgE są znamienne wyższe u chorych z AZS u chorych z kolonizacją *S. aureus*, w porównaniu z chorymi bez *S. aureus* na skórze [48]. U chorych z atopowym zapaleniem skóry i podwyższonym poziomem IgE dochodzi do upośledzenia chemotaksji granulocytów

[9-11]. Hanifin i wsp. stwierdzili nawet obecność bliżej nieokreślonego inhibitora chemotaksji we krwi chorych w okresie zaostrzenia AZS [49]. Zahamowanie to jest najprawdopodobniej zależne przede wszystkim od działania na granulocyty histaminy uwalnianej z mastocytów w toku alergicznego zapalenia [50]. Ostatnie badania [10] sugerują bezpośredni hamujący wpływ IgE na różne funkcje granulocytów obojętnochłonnych. W badaniach *in vitro* wykazano zahamowanie adhezji, zdolności do fagocytozy i produkcji mieloperoksydazy, a także obniżoną zdolność syntezy wolnych rodników przez neutrofile pod wpływem bezpośredniego działania IgE [10]. Obserwacje przedstawione w obecnej pracy zdają się przemawiać za klinicznym znaczeniem tych opisywanych *in vitro* zjawisk i sugerować, że opisane zmiany mogą ułatwić kolonizację bakteryjną u pacjentów z podwyższonymi poziomami IgE.

Reasumując, przedstawione powyżej dane wskazują na istotne różnice pomiędzy grupą pacjentów zdolnych i niezdolnych do eliminacji *S. aureus* w toku leczenia do-

ustnymi preparatami antyhistaminowymi oraz miejscowo stosowanymi kortykosteroidami. Podstawowe różnice dotyczą poziomów IgE całkowitych w surowicy, które są znacznie wyższe u chorych nie eliminujących *S. aureus* ze skóry. Ponadto zaobserwowaliśmy, iż ilościowe zmniejszenie się kolonizacji bakteryjnej zmian skórnych w pierwszych tygodniach leczenia jest wyznacznikiem zdolności chorego do całkowitej eliminacji bakterii ze skóry. W tym kontekście celowym wydawać się może ocena ilościowa kolonizacji skórnej w okresie zaostrzenia i po 4 tygodniach leczenia bez chemioterapeutyków, a następnie miejscowe zastosowanie antybiotyku u tych pacjentów, u których w drugim badaniu nie doszło do wyraźnego (10-100-krotnego) spadku liczby bakterii.

Podziękowanie

*TJG otrzymuje stypendium dla młodych naukowców Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej.*

*JP jest beneficjentem programu Subsytia dla Uczonych FNP.*

## Piśmiennictwo

1. Leung DY, Harbeck R, Bina P i wsp. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.
2. Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol* 1997; 36: 653-657.
3. Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A i wsp. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165: 1064-1068.
4. Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13-16.
5. Goodyear HM, Watson PJ, Egan SA i wsp. Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 300-304.
6. Elliott S, Hanifin J. Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocyte transformation: dissociation in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 36-39.
7. Tokura Y, Ishii Ginoza M, Seo N i wsp. Streptococcal impetigo induces Th1-preponderant activation of T lymphocytes with subsequent anergy to superantigenic exotoxins in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 357-358.
8. Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis 1990*: Springer-Verlag.
9. Galli E, Rossi P, Fiore RL i wsp. IgE levels and PMN chemotaxis in atopic dermatitis. *Allergol. et Immunopathol* 1983; 11: 189-194.
10. al-Mohana F, Parhar R, Kawaasi A i wsp. Inhibition of neutrophil functions by human immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 575-566.
11. Paslin D, Norman ME. Atopic dermatitis and impaired neutrophil chemotaxis in Job's syndrome. *Arch Dermatol* 1977; 113: 801-805.
12. Motala C, Potter PC, Weinberg EG i wsp. Anti-*Staphylococcus aureus*-specific IgE in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 583-9.
13. Falanga V, DE C, Leyden J i wsp. Nasal carriage of *S. aureus* and antistaphylococcal immunoglobulin E antibodies in atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 452-426.
14. Nomura I, Tanaka K, Tomita H i wsp. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-446.
15. Morishita Y, Tada J, Sato A i wsp. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis - the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1110-1117.
16. Lever R, Hadley K, Downey D i wsp. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198.
17. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 29-34.
18. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M i wsp. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 536-540.
19. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
20. Williamson P, Kligman A. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Dermatol* 1965; 45: 498-503.
21. Zeisler J. Note on antiparasitic treatment of eczema. *J Cutan Genito-Urin Dis* 1885; 13: 507-511.
22. Oshima Y, Ohji M, Inoue Y i wsp. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections after scleral buckling procedures for retinal detachments associated with atopic dermatitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 142-147.
23. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T i wsp. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999; 38: 265-269.
24. Campbell DE, Fryga AS, Bol S i wsp. Intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production in normal children and children with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 377-382.

25. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE i wsp. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 249-253.
26. Williams JV, Vowels B, Honig P i wsp. Staphylococcus aureus isolation from the lesions, the hands, and anterior nares of patients with atopic dermatitis. *J Emerg Med* 1999; 17: 207-211.
27. Letawe C, Pierard Franchimont C, Pierard GE. Squamometry in rating the efficacy of topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 253-257.
28. Leung DY. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-318.
29. Rasmussen J. E.: Recent developments in the management of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 771-776.
30. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-876.
31. Creamer D, McGregor JM, Hawk JL. Chronic actinic dermatitis occurring in young patients with atopic dermatitis [letter]. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1112-1113.
32. Herz U, Bunikowski R, Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. New aspects on the dynamics of cytokine production and the contribution of bacterial superantigens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 179-190.
33. Grewe M, Bruijnzeel Koomen CA, Schopf E i wsp. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-361.
34. Neuber K, Steinrucke K, Ring J. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon- gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 179-182.
35. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-530.
36. Aly R, Maibach HI, Shinefield HR. Microbial flora of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 780-782.
37. Masenga J, Garbe C, Wagner J i wsp. Staphylococcus aureus in atopic dermatitis and in nonatopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1990; 29: 579-582.
38. MacKie RM, Cobb SJ, Cochran RE i wsp. Total and specific IgE levels in patients with atopic dermatitis. The correlation between prick testing, clinical history of allergy, and in vitro quantification of IgE during clinical exacerbation and remission. *Clin Exp Dermatol* 1979; 4: 187-195.
39. Neuber K, Stephan U, Franken J i wsp. Staphylococcus aureus modifies the cytokine-induced immunoglobulin synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology* 1991; 73: 197-204.
40. Jutel M, Watanabe T, Klunker S i wsp. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 413: 420-425.
41. Lin YT, Shau WY, Wang LF i wsp. Comparison of serum specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins between atopic children with and without atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 641-646.
42. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H i wsp. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 119-124.
43. Korting HC, Zienicke H, Braun-Falco O i wsp. Modern topical glucocorticoids and anti-infectives for superinfected atopic eczema: do prednicarbate and didecyldimethylammoniumchloride form a rational combination? *Infection* 1994; 22: 390-394.
44. Boguniewicz M, Leung DY. New concepts in atopic dermatitis. *Compr Ther* 1996; 22: 144-151.
45. Berger M, Kirkpatrick C, Goldsmithy P i wsp. IgE antibodies to Staphylococcus aureus and Candida albicans in patients with the syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J Immunol* 1980; 125: 2437-2442.
46. Tengvall Linder M, Johansson C, Bengtsson A i wsp. Pityrosporum orbiculare-reactive T-cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand J Immunol* 1998; 47: 152-158.
47. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG i wsp. Occurrence and clinical features of sensitization to Pityrosporum orbiculare and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 300-304.
48. Yamada H, Yudate T, Orita T i wsp. Serum levels of anti-Staphylococcus aureus-specific IgE in patients with atopic dermatitis. *J Clin Lab Immunol* 1996; 48: 167-175.
49. Hanifin JM, Rogge J, Bauman RH. Chemotaxis inhibition by plasma from patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92 (Suppl): 52-56.
50. Hill H, Quie PG. Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974; 9: 183-187.