

Znaczenie obniżonej odporności na infekcje w patogenezie atopowego zapalenia skóry: Rola *Staphylococcus aureus*

Role of the impaired immunity against infections in atopic dermatitis: the relevance of skin colonization with *Staphylococcus aureus*

TERESA ADAMEK-GUZIŁ^{1/}, TOMASZ GUZIŁ^{2/}, GRAŻYNA CZERNAWSKA-MYSIK^{2/}, JULIUSZ PRYJMA^{2/}

^{1/} Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny WSI, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków

^{2/} Katedra Immunologii Instytutu Biologii Molekularnej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, ul. Skarbowa 1, 31-121 Kraków

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem o wieloczynnikowej i nie do końca wyjaśnionej etiopatogenezie. Wątpliwości dotyczą zarówno roli alergenów, jak i zaburzeń układu odpornościowego w patogenezie AZS. Najważniejszą rolę przypisuje się zaburzeniom równowagi pomiędzy produkcją cytokin typu Th2 i Th1 w AZS. Liczne badania wskazują na występowanie zaburzeń mechanizmów odporności zarówno humoralnej, jak i komórkowej, które mogą prowadzić do ułatwienia kolonizacji skóry przez *Staphylococcus aureus*, obserwowanej u większości chorych z AZS. Nie jest jasne, czy kolonizacja bakteryjna skóry jest zjawiskiem pierwotnym czy wtórnym do toczących się procesów zapalnych. Intensywność kolonizacji bakteryjnej koreluje z zaawansowaniem klinicznym zmian skórnych, ocenianych wg skali SCORAD. Obecnie dość znaczna liczba badań wskazuje, iż choć kolonizacja bakteryjna przez *S. aureus* jest najpewniej zjawiskiem wtórnym do licznych zaburzeń odpornościowych, to drobnoustrój ten wywołuje również reakcje zapalne poprzez działanie szeregu czynników, szczególnie białek ściany komórkowej oraz egzotoksyn, prowadząc do zaostrzenia obrazu choroby. Działanie tych czynników polega zarówno na bezpośrednim działaniu toksycznym i prozapalnym, jak również alergenowym tych czynników. W surowicy chorych stwierdza się swoiste przeciwciała IgE skierowane przeciw różnym białkom gronkowca, a ich poziom jest skorelowany z zaawansowaniem klinicznym choroby. Znaczenie enterotoksyn gronkowcowych w patogenezie AZS jest szczegółowo omówione. Poznanie roli i znaczenia infekcji gronkowcowych w zaostrzeniu zmian skórnych AZS prowadzi do włączania do leczenia miejscowych, a wg niektórych prac nawet ogólnych środków przeciwbakteryjnych. Brak jest jednak jasnych kryteriów stosowania antybiotykoterapii.

U części chorych dochodzi do znamiennej eradykacji *S. aureus* przy zastosowaniu innych środków zmniejszających stan zapalny, dlatego w tej grupie chorych antybiotykoterapia może nie być niezbędna.

Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(4), 169-179

Słowa kluczowe: *alergia, IgE, bakterie, S. aureus, atopia*

Atopic dermatitis (AD) is a complex inflammatory disorder of unclear pathogenesis. The major questions are related to the role of environmental allergens as well as to the relevance of intrinsic changes within the immune system underlying AD. Allergic reactivity in AD is driven by imbalance between Th1 and Th2 type lymphocytes. The exact role of each subpopulation in the pathogenesis of different phases of AD is discussed. Many studies, however, show that changes in both humoral and cellular immunity in AD patients may facilitate skin colonization and/or infections with *Staphylococcus aureus* which is present in the lesional skin of majority of patients with AD. It is unclear whether this phenomenon is the origin of observed allergic symptoms or it is secondary to inflammation and skin lesions. The intensity of skin colonization with *S. aureus* is correlated with the severity of lesions assessed with SCORAD scale. Current evidence suggests that although lesional colonization by *S. aureus* in AD is secondary to allergic inflammation, the bacteria may significantly exacerbate the lesions state. Staphylococcal cell wall compounds along with enterotoxins may induce inflammatory reactions either directly or as allergens. Levels of anti-staphylococcal enterotoxin s-IgE were demonstrated to correlate with clinical severity of the disease. Determination of the role of bacterial colonization in atopic dermatitis will determine future therapeutic approaches including the application of antibiotics.

In some patients, *S. aureus* may be eradicated from the skin after standard therapy, and antibiotic administration is therefore not necessary.

AlergiaAstmaImmunologia, 2001, 6(4), 169-179

Key words: *allergy, IgE, bacteria, S. aureus, atopy*

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest schorzeniem o wieloczynnikowej i nie do końca wyjaśnionej etiopatogenezie. Z opisów historyków można wnioskować, iż AZS było znane od starożytności, bowiem cierpiał na nie cesarz rzymski August [1]. Pierwszego naukowego opisu AZS dokonał Willian w 1808 roku [2]. Już od tego czasu schorzenie to budziło wiele pytań, między innymi czy świąd jest wynikiem, czy przyczyną zmian skórnych. Obecnie wiadomo, że świąd jest jednym z głównych objawów schorzenia o niezwykle złożonej etiologii. Pozostało jednak wiele niejasnych aspektów. Dotyczą one zarówno roli alergenów, jak i zaburzeń układu odpornościowego w patogenezie AZS. Liczne kontrowersje dotyczą również obserwowanej kolonizacji bakteryjnej zmian skórnych i jej znaczenia dla rozwoju choroby [3-5].

Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się wypryskowymi zmianami skórnymi, najczęściej o typowej lokalizacji z zajęciem zgięciowych powierzchni dużych stawów oraz karku i twarzy. W ciężkich postaciach występują uogólnione zmiany skórne. W każdej postaci AZS, jako jeden z głównych objawów występuje silny świąd skóry. Pomimo relatywnie długiego okresu badań nad atopowym zapaleniem skóry dopiero w 1980 roku określono jednoznaczne kryteria rozpoznawania AZS [6]. Kryteria te zebrano w tabeli I. Pomimo tych ustaleń rozpoznanie AZS jest trudne, ze względu na częste występowanie postaci nietypowych. Przebieg choroby jest przewlekły i nawrotowy. Pierwsze objawy są często stwierdzane w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia. 60% przypadków AZS po

raz pierwszy rozpoznawane jest w pierwszym roku życia, a 90% w ciągu pierwszych pięciu lat [7]. Wyróżniamy fazę niemowlęcą, dziecięcą oraz wyprysk atopowy okresu młodzieńczego i dorosłych, które różnią się zarówno lokalizacją, jak i przebiegiem klinicznym.

Faza niemowlęca (*eczema infantum*) charakteryzuje się obecnością zmian grudkowo-pęcherzykowych na zapalnym podłożu rumieniowym. Często dochodzi do nawarstwiania się strupów. Zmiany w tym okresie dotyczą przede wszystkim skóry policzków i głowy owłosionej i są najczęściej związane z alergią pokarmową. Wystąpienie tej fazy jest niezwykle ważnym symptomem ryzyka rozwinięcia w przyszłości pełnego zespołu AZS lub astmy [8,9]. **Faza dziecięca** (2-12 rok życia) może rozwijać się *de novo* lub powstawać jako następstwo wyprysku niemowlęcego. Zmiany pęcherzykowo-grudkowe, zlichenifikowane zlokalizowane są najczęściej w zgięciach łokciowych i podkolanowych oraz w okolicach nadgarstków. Zjawisko lichenizacji polega na ściemnieniu skóry i nasikowaniu, pogrubieniu bruzdowania i poletkowania skóry i jest w tym okresie związane najczęściej z nadwrażliwością na alergeny wziewne (zwłaszcza na alergeny kurzu domowego [10,11]).

Wyprysk atopowy **okresu młodzieńczego i dorosłych** charakteryzuje się występowaniem symetrycznych zmian skórnych. Są to przede wszystkim linijne przeczośy, nadżerki na podłożu rumieniowym. Skóra zmieniona wykazuje cechy lichenizacji. W tej postaci zmiany lokalizują się przede wszystkim na szyi, twarzy (czoło, powieki, usta), w zgięciach kończyn górnych i dolnych oraz grzbietach dłoni. Głównym objawem, podobnie jak w pozostałych postaciach, jest znacznie nasilony świąd, zmuszający chorych do drapania. Zwraca uwagę obecność kilku dodatkowych objawów należących do kryteriów mniejszych wg. Hanifina i Rajki. W niektórych przypadkach zmiany skórne mogą ulegać uogólnieniu (*erythrodermia*). Cięższy przebieg i gorsze rokowanie mają przypadki, którym towarzyszą zaburzenia ektodermalne, charakteryzujące się suchością skóry, drobnopłatkowym złuszczeniem i wzmożonym rogowaceniem przymieszkowym. Przyspieszona utrata wody dodatkowo osłabia barierę ochronną skóry [9]. Postać dorosłych atopowego zapalenia skóry ma charakter przewlekły, ulegając zaostrzeniom szczególnie w okresie wiosennym i jesiennym, natomiast w lecie często obserwowana jest samoistna poprawa.

Tabela I. Kryteria diagnostyczne atopowego zapalenia skóry wg Hanifina i Rajki [6]

Kryteria duże (główne):	
1. Świąd	
2. Typowa morfologia i lokalizacja zmian	
3. Przewlekły i nawracający charakter	
4. Osobnicze lub rodzinne występowanie schorzeń atopowych (astma, <i>rhinoconjunctivitis</i> , AZS)	
Kryteria małe (dodatkowe):	
Suchość skóry	Keratoconus
Rybia łuska; Rogowacenie przymieszkowe	Przednia zaćma podtorebkowa, Przebarwienie powiek i skóry wokół oczu
Nadwrażliwość typu I	Bładość lub rumień twarzy
Podwyższony poziom IgE w surowicy	Łupież biały
Tendencja do infekcji skórnych	Pogrubienie fałdów na przedniej części szyi
Zaburzenia odporności komórkowej	Świąd podczas pocenia
Wczesny początek choroby	Nietolerancja wełny
Skłonność do nieswoistych stanów zapalnych rąk i stóp	Nietolerancja pokarmowa
Zapalenie brodawek sutkowych	Wpływ czynników środowiskowych i emocjonalnych na przebieg schorzenia
Zapalenie czerwieni wargowej	Biały dermografizm
Nawrotowe zapalenia spojówek	
Fałd podpowiekowy Dennie-Morgana	

Epidemiologia atopowego zapalenia skóry

Atopowe zapalenie skóry zajmuje pod względem częstości trzecie miejsce wśród chorób atopowych, po katarze siennym (10 razy częstszy) i astmie oskrzelowej (5 razy częstsza). Obserwuje się narastającą zachorowalność, szczególnie w krajach o wysokim poziomie rozwoju ekonomicznego. Badania epidemiologiczne wskazują na wzrost częstości występowania AZS wśród dzieci z 1,4-3% wśród urodzonych przed rokiem 1960, 4-8%

u urodzonych w latach 60. do ponad 12% u urodzonych w latach 80. [9,12,13]. Wzrost ten koresponduje z obserwowanym zwiększaniem się występowania chorób atopowych w społeczeństwach zamożnych. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne. Postuluje się znaczenie zanieczyszczenia środowiska (w szczególności SO₂ i dymu tytoniowego). Podobnie działać mogą dodatki konserwujące do środków spożywczych oraz wczesne wprowadzanie wielu alergogennych pokarmów do diety dzieci. Badania epidemiologiczne wykazują ponadto zwiększone występowanie schorzeń atopowych u ludzi, którzy nie przechodzili w dzieciństwie chorób zakaźnych [13], co ma związek z teorią rozwoju atopii zależną od zaburzeń równowagi Th1-Th2 [14,15]. Wiadomo, że reakcje odpornościowe w przebiegu chorób wirusowych, przebiegają ze stymulacją odpowiedzi typu Th1, co jednocześnie prowadzi do hamowania reakcji zależnych od produkcji cytokin „proalergicznymi” (typu Th2). Atopowe zapalenie skóry występuje w postaci „dorosłych” częściej u kobiet (K:M=1,6:1), zaś w postaci niemowlęcej i dziecięcej przeważają chłopcy [16].

Atopowe zapalenie skóry jako alergiczne schorzenie zapalne

Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry jest niezwykle złożona. Częste współistnienie innych chorób atopowych (astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa i spojówek), dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób alergicznych oraz wysokie poziomy IgE całkowitych i/lub swoistych (wyższe niż w innych chorobach atopowych), wskazują na znaczącą rolę mechanizmów związanych z produkcją przeciwciał klasy IgE [9,17,18]. Najczęstsze alergeny wywołujące AZS to roztocza kurzu domowego, pyłki roślin, naskórek i sierść zwierząt oraz pokarmy [10,11,19,20]. Ostatnio podkreśla się również wpływ alergenów bakteryjnych, zwłaszcza *S. aureus* [21]. Z drugiej jednak strony u 20% chorych stwierdza się prawidłowe poziomy IgE i u pacjentów tych nie udaje się wykazać wpływu alergenów zewnątrzpochoźnych na objawy choroby [9,22]. Grupa tych chorych jest obecnie obiektem intensywnych analiz naukowych. Duże znaczenie przypisuje się też zanieczyszczeniom środowiska, jako że w regionach uprzemysłowionych [13] obserwuje się wzrost zachorowalności na AZS.

Zaburzenia immunologiczne leżące u podstaw atopowego zapalenia skóry zdają się mieć podłoże genetyczne. Skłonność do atopii dziedziczy się wielogenowo. Jednym z ważnych genów związanych z atopią jest gen kodujący podjednostkę β receptora dla IgE o wysokim powinowactwie (Fc ϵ RI), zlokalizowany w locus 11q13 [23-25]. Wykazano to szczególnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jednak w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry Coleman i wsp. nie wykazali silnego związku między atopią i obrazem klinicznym AZS a locus 11q13 [26]. Innymi istotnymi genami potencjalnie związanymi z ato-

pią (*candidate genes*) są geny zlokalizowane na chromosomie 5 w locus 5q31-33 [27] związane z syntezą cytokin oraz geny zlokalizowane w locus 14q11.2, kodujące chymazę komórek tłuszcznych [28]. Wykrycie genów pre-disponujących do alergii będzie miało ogromne znaczenie epidemiologiczne, ale i potencjalne znaczenie w zapobieganiu tym schorzeniom poprzez modyfikację ich ekspresji. Wiele z powyższych zmienności genetycznych może wiązać się z podwyższonymi poziomami IgE, lub też z występowaniem AZS, jednak jednoznaczne określenie związków tych czynników z obrazem chorobowym wymaga wielu dalszych badań.

W atopowym zapaleniu skóry znaczącą rolę odgrywają zarówno alergeny pokarmowe, jak i inhalacyjne. Osobną grupę alergenów stanowią antygeny bakteryjne. Alergeny pokarmowe odgrywają szczególnie ważną rolę w patogenezie postaci niemowlęcej AZS. Mechanizm działania alergenów pokarmowych polega na reakcji natychmiastowej oraz późnej fazy odpowiedzi IgE-zależnej. Częstość występowania alergii pokarmowej u chorych na AZS wynosi od 25-60% badanych [29], jednak na ogół z wiekiem dochodzi do cofnięcia się objawów, co nie jest obserwowane w przypadku nadwrażliwości na alergeny wziewne.

Częstość nadwrażliwości na alergeny wziewne u chorych na AZS wynosi 50-90% [10,30]. Nadwrażliwość ta polega zarówno na natychmiastowej, jak i późnej. Penetrując skórę, alergeny działają wielokierunkowo nasilając alergiczne reakcje zapalne. Najprawdopodobniej związane są przez komórki Langerhansa, które następnie wydzielają liczne cytokiny stymulując limfocyty do produkcji IL-4, która sprzyja syntezie IgE [31].

Zaburzenia funkcjonalne układu odpornościowego w atopowym zapaleniu skóry

Liczne badania wskazują na występowanie zaburzeń mechanizmów odporności zarówno humoralnej, jak i komórkowej u chorych z AZS [32,33]. Szczególnie istotne, w świetle współczesnego piśmiennictwa, zaburzenia wymieniono w tabeli II.

Wiele z obserwowanych zmian parametrów układu odpornościowego obserwuje się przede wszystkim w okresach zaostrzenia, podczas gdy w remisji dochodzi do ich cofania się lub zmniejszenia ich nasilenia [9,33,34]. Mechanizmy patogenetyczne związane z interakcją komórek zapalnych w AZS zostały szczegółowo omówione w innych pracach. Konsekwencją powyższych zaburzeń funkcji układu odporności jest także wzrost podatności na zakażenia.

Obniżenie odporności na infekcje w AZS

Już od początków badań nad patogenezą AZS wskazywano na zaburzenia zarówno odporności humoralnej, jak i komórkowej. U chorych z AZS obserwuje się

Tabela II. Najważniejsze zaburzenia układu odpornościowego stwierdzane w atopowym zapaleniu skóry

- znaczne podwyższenie poziomu immunoglobuliny IgE i swoistych przeciwciał tej klasy przeciw alergenom wziewnym i pokarmowym [9,18]
- zaburzenie równowagi między subpopulacjami limfocytów T pomocniczych Th2 i Th1, oraz związana z tym zmiana profilu syntetyzowanych cytokin [14]
- zwiększenie ekspresji FcεR2/CD23 na komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej [103,104]
- obniżenie liczby limfocytów T, szczególnie CD8+ (Ts/Tc), co powoduje podwyższony wskaźnik CD4:CD8 (Th:Ts) [34,105]
- zaburzenie funkcji limfocytów Ts oraz liczby i funkcji komórek NK [38]
- zmniejszenie odpowiedzi proliferacyjnej limfocytów na mitogeny [38,44,45]
- zaburzenia chemotaksji oraz zdolności do generacji wolnych rodników przez granulocyty [38,50-52,54]
- wzrost liczby komórek tucznych w skórze [9]
- potencjalna rola kompleksów IgE-anty-IgE, które mogą uczestniczyć w aktywacji układu dopełniacza [106]
- wzrost produkcji peptydyleukotrienów [107]

zwiększoną podatność na zakażenia wirusowe (*Herpes, Vaccinia, Coxackie A16*), bakteryjne, jak i grzybicze (*Pityrosporum ovale, Trichophyton rubrum*) [9]. Zmniejszona odporność na infekcje dotyczy przede wszystkim, choć nie wyłącznie, skóry. Niektórzy podkreślają również większą częstość występowania infekcji dróg moczowych u chorych z AZS [35]. Podstawowymi objawami zaburzenia odporności humoralnej w AZS jest obniżenie poziomów IgA i IgM. Największe jednak znaczenie dla zmniejszonej odporności na infekcje u tych chorych mają zaburzenia odporności komórkowej. Dowodzą tego badania wskazujące na obniżenie odpowiedzi na alergeny kontaktowe (odczyn nadwrażliwości typu późnego po DNCB), zahamowanie reakcji skórnych typu opóźnionego (odczynu tuberkulinowego [36] oraz na antygeny *Candida* i *Streptococcus* [37]).

U podstaw obserwowanych zaburzeń odporności komórkowej w przebiegu atopowego zapalenia skóry może leżeć niedobór limfocytów subpopulacji Th1 i produkcji IFN-γ. Z niedoborem IFN-γ wiąże się także zmniejszona liczba i obniżoną aktywność komórek NK [38]. Wg Lacour'a po infekcjach dochodzi do czasowej poprawy stanu klinicznego chorych, ze względu na wymuszenie przesunięcia profilu syntetyzowanych cytokin z typu Th2 do Th1 [39,40].

Ze zmniejszoną produkcją IFN-γ można powiązać obniżenie liczby krążących limfocytów T, zwłaszcza Tc/c (CD8+) [38,41], co przejawia się podwyższonym stosunkiem limfocytów CD4+/CD8+ we krwi obwodowej, jak również w obrębie zmian skórnych [42]. Ellis i wsp. za-

obserwowali, że stosunek CD4/CD8 ulega zmniejszeniu w toku skutecznego leczenia chorych z AZS [43]. Jednocześnie istnieją badania wskazujące na obniżenie odpowiedzi proliferacyjnej na mitogeny u chorych z AZS [38,44]. Stwierdzono obniżenie transformacji blastycznej limfocytów krwi obwodowej po stymulacji mitogenami (fitohemaglutyniną, PWM - mitogenem szkarłatki) oraz przeciwciałami anti-CD3 (OKT-3) [36,44]. Badania transformacji blastycznej limfocytów pod wpływem superantygenów gronkowcowych SEB wykazały natomiast podwyższenie odpowiedzi [45,46].

Znaczenie opisanych zaburzeń czynnościowych limfocytów i ich związek z infekcjami oraz kolonizacją bakteryjną skóry i błon śluzowych wymaga obecnie wyjaśnienia.

Zwraca również uwagę rola samej IgE w zwiększonej podatności na infekcje. W zespołach związanych z hyperimmunoglobulinemią E (HIES) (np. zespół Joba, AZS) występują często nawracające skórne infekcje bakteryjne, szczególnie szczepami *Staphylococcus aureus*, jak i grzybicze (*Pityrosporum ovale*) [47-49]. U chorych z atopowym zapaleniem skóry i podwyższonym poziomem IgE dochodzi do upośledzenia chemotaksji granulocytów [50-52]. Jednakże nadal nie dowodzi to związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy poziomami IgE a upośledzeniem odporności. Hanifin i wsp. stwierdzili nawet obecność bliżej nieokreślonego inhibitora chemotaksji we krwi chorych w okresie zaostrzenia AZS [53]. Zahamowanie to może być zależne przede wszystkim od działania na granulocyty histaminy uwalnianej z mastocytów w toku alergicznego zapalenia [54]. Ostatnie badania [51] 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 [51]. Opisane zmiany mogą najprawdopodobniej ułatwić kolonizację bakteryjną u pacjentów z podwyższonymi poziomami IgE. Badając korelacje między poziomami IgE a nasileniem kolonizacji bakteryjnej w zmianach skórnych, stwierdziliśmy nasilenie intensywności kolonizacji u chorych ze znacznie podwyższonymi poziomami IgE. W tej grupie chorych eliminacja bakterii ze skóry w toku leczenia była istotnie upośledzona.

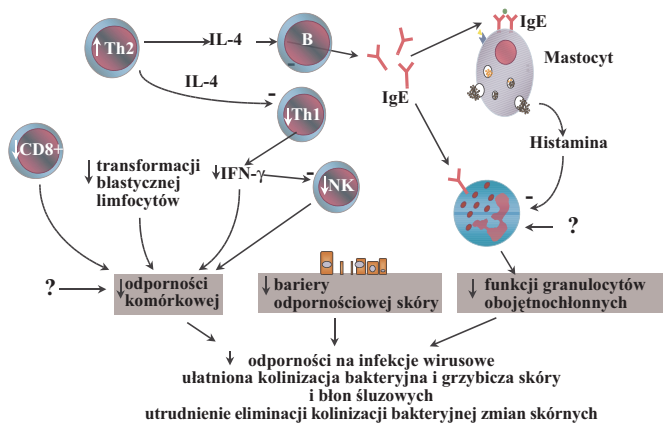
Jako istotny czynnik predysponujący do kolonizacji bakteryjnej na skórze chorych z AZS podkreśla się także rolę zmian składu lipidów oraz kwasów tłuszczowych w skórze. W naskórku (zwłaszcza w warstwie rogowej) chorych stwierdzono znamienne zmniejszenie zawartości ceramidów (szczególnie typu I i III), a zwiększenie zawartości cholesterolu [55]. Zaburzenia te, a w szczególności zmniejszenie zawartości ceramidu typu III, są z kolei związane z utratą przez skórę funkcji bariery odpornościowej, co ułatwia kolonizację bakteryjną. Przyczyny zmniejszonej zawartości ceramidów nie są jasne, chociaż w skórze chorych z AZS stwierdzono nadmierną

aktywność enzymów (szczególnie acylazy sfingomieliny) uczestniczących w metabolizmie sfingomieliny [56]. Zwiększona aktywność acylazy sfingomieliny prowadzi do powstania sfingozylfosforylcholina, która jest czynnikiem prozapalnym i powoduje między innymi indukcję molekuł adhezyjnych na powierzchni keratynocytów [57]. Zmiana składu sfingozyn w naskórku może ponadto prowadzić do utraty jego właściwości bakteriostatycznych [58].

Kolonizację bakteryjną w AZS może również ułatwiać zmieniony skład kwasów tłuszczowych w warstwie łójki pokrywającego skórę u chorych. Heczko i wsp. wykazali, iż niedobór kwasów nasyconych o średniej długości łańcucha (kaprynowy, kaprylowy i laurynowy) może prowadzić do zaburzenia funkcji odpornościowych naskórka i błon śluzowych, ze względu na ich hamujący wpływ na wzrost *S. aureus* [59].

Dodatkowym, ale bardzo ważnym, czynnikiem umożliwiającymi łatwą kolonizację bakteryjną jest uszkodzenie naturalnej bariery odpornościowej skóry, występujące u chorych z AZS w wyniku stanu zapalnego i drapania [60], jak również zmiany pH skóry w kierunku pH zasadowego. Stwierdzono bowiem, iż optymalne pH dla adhezji *S. aureus* do keratynocytów to pH=7,0-8,0 [61].

Reasumując, zarówno zaburzenie funkcji swoistych, jak i nieswoistych mechanizmów odporności towarzyszące AZS mogą sprzyjać zakażeniom (ryc.1).



Ryc. 1. Hipotetyczna rola zaburzeń funkcjonalnych w obrębie układu odpornościowego w zmniejszonej odporności na infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe (skóry).

Występowanie i znaczenie kolonizacji skóry oraz zakażeń przez *S. aureus* w AZS

Staphylococcus aureus należy do rodziny *Micrococcaceae*, którą tworzą cztery rodzaje: *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Stamatococcus* oraz *Planococcus*. Głównym rezerwuarem gronkowców (*Staphylococci*) w przyrodzie jest człowiek. Rodzaj gronkowców obejmuje ok. 40 gatunków, z których 12 może kolonizować organizm

dorosłego człowieka [62-64]. Oprócz *S. aureus*, gatunki bytujące w skórze człowieka należą do gronkowców koagulazo-ujemnych. Najważniejsze z nich to *S. epidermidis* i *S. saprophyticus* oraz *S. hominis*. Stanowią one składnik prawidłowej flory bakteryjnej skóry ludzkiej, układów pokarmowego i często oddechowego. Najczęściej stwierdzane są one w przedślonku nosa, na błonie śluzowej nosa i gardła oraz na powierzchni skóry.

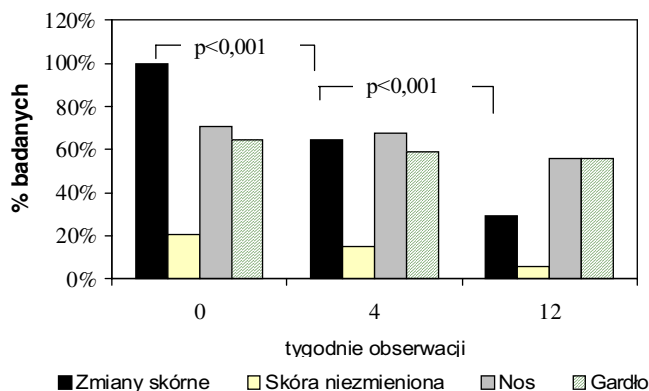
Jedynym koagulazo-dodatnim gronkowcem powszechnie kolonizującym skórę i błony śluzowe człowieka jest *S. aureus*. Na ogół nie występuje na skórze zdrowych osób, kolonizuje natomiast błony śluzowe nosa (u ok. 35% zdrowych osób) i gardła [62,64]. Nosicielstwo *S. aureus* w zdrowej populacji ludzkiej waha się w różnych badaniach od 18-40% [65,66]. Na podstawie metaanalizy ponad 40 prac wyznaczono średnią kolonizacji błony śluzowej nosa w populacji na 37,5% [67]. Ogólnie, uważa się że u ok. 20% osób występuje tzw. nosicielstwo stałe (*persistent carriers*), podczas gdy u ±60% kolonizacja występuje jedynie okresowo. Pozostałe 20% populacji niemal nigdy nie jest kolonizowane przez *S. aureus* [67]. Czynniki decydujące o przynależności do jednej z tych grup nie są jasne [66].

Zasiedlenie organizmu przez *Staphylococci* ma miejsce często już w okresie niemowlęcym, w którym źródłem jest matka lub personel szpitalny. Zakażenia noworodków szpitalnymi szczepami *S. aureus*, opornymi na antybiotyki β-laktamowe (MRSA-*Methycyllin Resistant Staphylococcus Aureus*) może nawet prowadzić do groźnej dla życia sepsy gronkowcowej [64]. Gronkowce mogą być również przyczyną zakażeń oportunistycznych np. układu moczowego lub oddechowego [64].

W niektórych stanach patologicznych kolonizacja błon śluzowych i skóry jest znacznie nasiloną. Należą do nich między innymi stany po zabiegach operacyjnych, niewydolność nerek wymagająca dializy otrzewnowej, zespoły obniżonej odporności (m.in. AIDS). Niewątpliwie jednak najczęściej kolonizację skóry przez *S. aureus* stwierdza się u chorych z AZS [62].

Jak podkreślono wcześniej, gronkowce rzadko izoluje się ze skóry zdrowych osób, natomiast u chorych z AZS występują u 75-100% [68] w obrębie zmian skórnych, a u 30-50% w obrębie niezmienionej skóry [4]. Wykazano także, że u dzieci z AZS, intensywność kolonizacji koreluje ze stanem klinicznym [69,70], a także że poprawa stanu klinicznego w toku leczenia klasycznego (preparat antyhistaminowy oraz miejscowo steryd) jest związana z ustępowaniem kolonizacji okolicy zmian skórnych przy braku zmian kolonizacji innych obszarów skóry i błon śluzowych (ryc.2).

Nie jest jasne czy zasiedlanie skóry chorobowo zmienionej, ran pooperacyjnych oraz obszarów skóry zmienionej polega na autoinfekcji, której źródłem jest jeden z rezerwuarów (np. przedślonka nosa), czy też dochodzi do równoczesnych infekcji różnymi szczepami.



Ryc.2. Kolonizacja bakteryjna skóry oraz błon śluzowych nosa i gardła w okresie zaostrzenia (0) oraz w toku leczenia (po 4 oraz 12 tygodniach) doustnymi preparatami antyhistaminowymi i miejscowo steroidami. Znamienne statystycznie zmniejszenie się występowania kolonizacji *S. aureus* dotyczy tylko zmian skórnych ($p < 0,001$ - test χ^2). Pozostałe zmiany nie są znamienne statystycznie.

Nos i gardło są najczęstszym źródłem autoinfekcji skóry u chorych z AZS, zaobserwowano bowiem, iż typ fagowy patogenów izolowanych ze skóry chorych pokrywa się z rodzajem mikroorganizmu występującego w nosie [71].

Mechanizmy nasilonej kolonizacji skóry i błon śluzowych w AZS związane z cechami *S. aureus*

Obok szeregu omówionych już endogennych czynników sprzyjających kolonizacji bakteryjnej skóry i błon śluzowych oraz związanej z tym obniżonej odporności na infekcje, rozważa się również rolę udziału czynników uwalnianych przez *S. aureus* w ułatwianiu kolonizacji bakteryjnej.

Charakterystyczną cechą infekcji skóry przez *S. aureus* jest jej powierzchniowy charakter. Morishita i wsp. [72] w badaniach w mikroskopie świetlnym i elektronowym wykazali w przeważającej większości obecność kolonii *S. aureus* w warstwie rogowej naskórka. Rozproszone bakterie stwierdza się także w głębszych warstwach naskórka, jednak nawet w zaostrzonych zmianach większość bakterii kolonizuje warstwy powierzchniowe [72]. W tej samej pracy, za pomocą barwienia czerwieńią rutelową, wykazano znaczne zwiększenie warstwy glikokaliks bakterii izolowanych ze skóry chorych z AZS. Najprawdopodobniej w nasilonej adhezji *S. aureus* do keratynocytów u chorych na AZS bierze udział także wiele białek otoczki i ściany komórkowej (białko A, koagulaza, CF-clumping factor, oraz białka wiążące fibronektynę) [61,68].

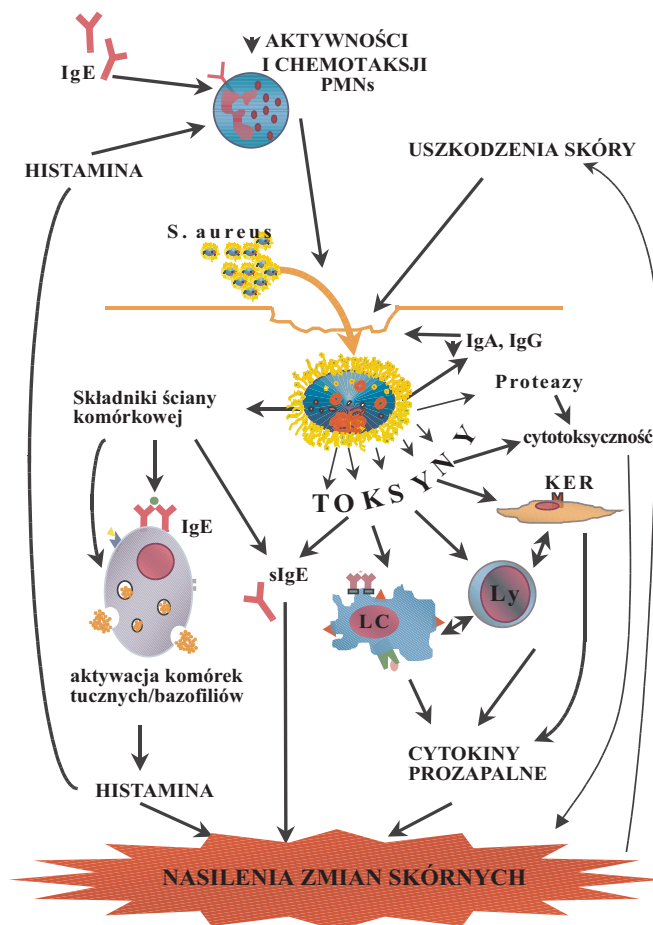
Szczep *S. aureus* izolowane od chorych z AZS, produkują cały szereg enzymów proteolitycznych [73]. Charakterystyczne, iż jednym z enzymów uwalnianych przez *S. aureus* u chorych z AZS jest ceramidaza [74], tak więc

kolonizacja bakteryjna prawdopodobnie przyczynia się dodatkowo do niedoboru tego istotnego składnika bariery naskórkowej.

Podobnie nasze eksperymenty oparte o typowanie marorestrykcyjne z zastosowaniem elektroforezy pulsowej (PFGE) sugerują, iż pewne typy genetyczne *S. aureus* trudniej ulegają eliminacji ze zmian skórnych niż inne (J. Pryjma, T. Guzik obserwacje nie publikowane). Czym różnią się te typy genetycznie nie wiadomo, ale można spekulować, iż różnice mogłyby dotyczyć generacji enzymów proteolitycznych lub toksyn bakteryjnych. Jedna z niedawno opublikowanych prac nie wykazała jednak związku różnych alleli polimorfizmu genetycznego w obrębie genów kodujących koagulazę ani białko A z trwałą kolonizacją bakteryjną błony śluzowej nosa. Badania te, aczkolwiek bardzo interesujące, dotyczyły jednak jedynie zdrowych osób. Należy pamiętać, iż różne warianty genetyczne bakterii, w połączeniu z predyspozycją atopową, mogą mieć odmienne efekty na kolonizację bakteryjną skóry w AZS. Nie jest też jasne, czy i w jakim stopniu flora bakteryjna kolonizująca skórę zdrową i zmiany skórne u chorych z AZS różni się od bakterii powodujących poważne głębokie infekcje skóry oraz zakażenia ogólnoustrojowe.

Rola *S. aureus* w patogenezie atopowego zapalenia skóry

Wydaje się, że kolonizacja skóry przez *S. aureus*, jest nie tylko biernym przejawem obniżonej odporności bariery skórnej, ale odgrywa też znaczącą rolę w rozwoju obrazu choroby (ryc.3). Wskazują na to między innymi obserwowane korelacje pomiędzy ilościowym nasileniem kolonizacji bakteryjnej w zmianach skóry (ilość bakterii na cm^2) a zaawansowaniem klinicznym zmian skórnych [75]. *S. aureus* wywołuje reakcje zapalne poprzez działanie szeregu czynników, szczególnie białek ściany komórkowej oraz egzotoksyn. Już we wczesnych badaniach nad rolą *S. aureus* w patogenezie AZS wykazywano występowanie nadwrażliwości typu natychmiastowego na alergen *S. aureus* u chorych z AZS [9,75]. Nowsze badania wykazały obecność swoistych przeciwciał klasy IgE przeciwko *S. aureus* lub produkowanych przez niego toksyny [76-78]. Pacjenci z AZS, w przeciwieństwie do chorych z zespołami hiperimmunoglobulinemii E, wytwarzają mniej swoistych przeciwciał przeciw poszczególnym antygenom ściany komórkowej bakterii [47,79,80], co może wiązać się z bardziej powierzchniową, niż w zespole hiperimmunoglobulinemii E, penetracją bakterii. Istnieją jednak doniesienia wykazujące obecność swoistych przeciwciał przeciw kwasowi teichołowemu, będącemu składnikiem ściany komórkowej *S. aureus* u znaczącej części (40-60%) chorych z AZS [71,81]. Składowe ściany komórkowej *S. aureus* (peptydoglikan, kwas teichołowy oraz białko A) mogą ponadto bezpośrednio uwalniać histami-



Ryc. 3. Hipotetyczna rola *S. aureus* w patogenezie AZS. Nasilenie zmian skórnych i odczynowości alergicznej jest efektem połączonego prozapalnego i cytotoksycznego działania struktur bakteryjnych i toksyn. Elementy ściany komórkowej i otoczki (np. białko A) są alergenami, ale także indukują TNF- α oraz stymulują limfocyty T. Egzotoksyny bakteryjne działają na komórki Langerhansa, limfocyty, a także na keratynocyty nasilając proces zapalny.

nę z bazofiliów i mastocytów [82-84], jak również modyfikować produkcję immunoglobulin, hamując syntezę IgG i IgA, a nasilając syntezę IgE [85].

Wykazano, że zarówno białka ściany komórkowej (np. białko A) [86], jak i egzotoksyny (np. SEB) [87] stosowane na niezmienną skórę mogą wywoływać zmiany zapalne identyczne lub zbliżone do obserwowanych w AZS.

Wiele szczepów *S. aureus* zdolnych jest do produkcji enterotoksyn (*staphylococcal enterotoxins* – SE-A,B,C,D,E, *exfoliative toxin* – ET oraz *toxic shock syndrome toxin* – TSST-1) [88]. Badania szczepów uzyskanych od chorych na AZS wykazały, iż 57-65% posiada zdolność do produkcji tych toksyn [3,78]. Znaczenie toksyn gronkowcowych w patogenezie AZS było w ostatnich latach przedmiotem szczególnie intensywnych badań. Egzotoksyny w AZS wykazują podwójne działanie. Po pierwsze działają podobnie do aeroalergenów i penetrując skórę nasilają reakcje zapalne. Najprawdopodob-

niej wiązane są przez makrofagi (i komórki Langerhansa), które następnie wydzielają cytokiny prozapalne.

U chorych z atopowym zapaleniem skóry stwierdzono obecność swoistych przeciwciał IgE skierowanych głównie przeciw SE-A,B i TSST-1 [3,78], a badania kliniczne wykazały korelację pomiędzy mianem swoistych przeciwciał anti-SE-B w surowicy a zaawansowaniem klinicznym AZS [78], co w połączeniu z wcześniej opisywaną korelacją z zaawansowaniem zmian skórnych jeszcze bardziej przekonuje o patogenetycznym znaczeniu *S. aureus* w AZS.

Enterotoksyny gronkowcowe działają jednak przede wszystkim jako superantygeny. Superantygeny (SA) to białka, charakteryzujące się zdolnością do aktywowania do 30% limfocytów T, podczas gdy antygeny konwencjonalne aktywują maksymalnie 0,1%. SA działają poprzez łączenie cząsteczek HLA II z receptorami limfocytów T (w obrębie obszaru V łańcucha β receptora), poza miejscem wiążącym antygeny konwencjonalne.

Superantygenowe toksyny *S. aureus* aktywują też komórki Langerhansa, wiążąc się z HLA-DR na ich powierzchni [31,89]. Ostatnio wykazano natomiast, iż w toku procesów zapalnych dochodzi do ekspresji cząsteczek HLA klasy II na powierzchni keratynocytów. Komórki te nie są zdolne do prezentowania konwencjonalnych antygenów, jednakże w obecności superantygenów mogą silnie aktywować limfocyty T [90]. Stwierdzono też, iż wskutek aktywacji keratynocytów przez SE-B, SE-A oraz białko A i α -toksynę, dochodzi do uwalniania cytokin cytotoksycznych i prozapalnych, jak IL-1 i TNF- α [91].

Komórki jednojądrzaste, izolowane z krwi chorych na AZS, stymulowane w hodowli enterotoksynami, a w szczególności SE-B produkują znamienne więcej IL-4, IL-5, a mniej IFN- γ , niż komórki izolowane od zdrowych dawców. Ten profil produkcji cytokin nasila produkcję IgE i aktywację eozynofiliów [92]. Jedną z ważniejszych cytokin związanych z aktywacją i chemotaksją eozynofiliów jest RANTES (*Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*). Morishita i wsp. [72] wykazali, iż inkubacja wycinków skóry z SE-B nasila ekspresję RANTES mRNA w keratynocytach. Przy pomocy barwienia immunohistochemicznego wykazali oni ponadto obecność SE-B na powierzchni eozynofiliów w skórze chorych z AZS.

S. aureus uwalnia także szereg enzymów proteolitycznych, lipaz nukleaz i hemolizyn, które mogą uszkadzać komórki naskórka i skóry oraz ułatwiać penetrację bakterii w skórę. Uwalniana ceramidaza prowadzi do powstawania metabolitów [74], które (jak np. wspomniana wcześniej sfingozylofosforylocholina) indukują ekspresję cząsteczek adhezyjnych na keratynocytach, nasilając odczyn zapalny [57].

Reasumując, z dostępnych obecnie badań wynika, że kolonizacja zmian skórnych przez *S. aureus* może

znacząco przyczyniać się do zaostrzenia i nasilania odczynów zapalnych. Nie jest jednak jasne, jakie czynniki sprzyjają nasilonej i przetrwałej kolonizacji bakteryjnej skóry, ani w jakim stopniu występuje korelacja pomiędzy obecnością i liczbą drobnoustrojów a stanem klinicznym, a także aktualnym stanem układu odporności.

Leczenie AZS a kolonizacja przez *S. aureus*

Ze względu na złożoność patogenezę AZS istnieje wiele możliwości terapeutycznych modyfikujących przebieg choroby. W leczeniu najczęściej obecnie stosowane są środki nawadniające skórę, unikanie alergenów oraz czynników drażniących skórę (szczególne typy mydeł, kosmetyki), zmniejszanie odczynu zapalnego skóry – miejscowo stosowane maści sterydowe o umiarkowanej sile działania oraz doustne środki przeciwhistaminowe i zmniejszające świąd. Poznanie roli i znaczenia infekcji gronkowcowych w zaostrzeniu zmian skórnych AZS prowadzi do włączenia do leczenia miejscowych, a wg niektórych prac nawet ogólnych środków przeciwbakteryjnych. Głównymi lekami, które znalazły zastosowanie w AZS są mupirocyna i kwas fusydynowy. Ich szczególną skuteczność w leczeniu kolonizacji *S. aureus* wykazano w randomizowanych badaniach [93,94]. Jedynie pojedyncze prace wskazują na skuteczność stosowania doustnej antybiotykoterapii w leczeniu zaostrzeń AZS. Nie ma jednak jasnych kryteriów, u których chorych antybiotykoterapia jest konieczna, co jest szczególnie ważnym klinicznie pytaniem w erze wzrastającej oporności bakterii na antybiotyki. W tej sytuacji szczególnie istotne zdaje się być maksymalne ograniczenie konieczności stosowania antybiotykoterapii tylko do chorych, u których leczenie innymi metodami nie doprowadza do zadowalającej poprawy klinicznej i/lub nie doprowadza do zniknięcia *S. aureus* ze skóry.

Wykazano również znamiennej eradykację kolonizacji bakteryjnej *S. aureus* przy zastosowaniu innych środków zmniejszających stan zapalny (np. miejscowo stosowanych maści sterydowych) bez dodatku preparatu przeciwbakteryjnego [95-97]. Wyniki leczenia preparatami

sterydowymi nie są jednak jednoznaczne u wszystkich chorych i do eradykacji bakterii, bez potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwbakteryjnych, dochodzi jedynie u niektórych chorych. Nie określono dotychczas czynników decydujących o tym zjawisku. Podobnie fototerapia może również sprzyjać eradykacji zakażeń *S. aureus* w AZS poprzez bezpośrednie działanie przeciwbakteryjne [98,99], hamowanie adhezji *S. aureus* do komórek skóry [100], a nawet zmniejszanie zdolności bakterii do uwalniania enterotoksyn [101]. Jednak podobnie jak w przypadku maści sterydowych i antyhistaminików, nie u wszystkich chorych leczenie to rzeczywiście prowadzi do usunięcia kolonizacji *S. aureus* ze skóry.

Jednym z istotnych problemów klinicznych związanych z leczeniem AZS jest fakt, że jedynie u części chorych możliwe jest uzyskanie pełnej remisji objawów skórnych przy użyciu klasycznych metod leczenia [96,102]. U części chorych natomiast remisja jest niepełna. Wyniki naszych własnych badań 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.

Kolonizacja bakteryjna zmian skórnych w atopowym zapaleniu skóry jest zjawiskiem szeroko uznanym, nie są jednak poznane czynniki decydujące o zwiększonym występowaniu kolonizacji bakteryjnej u tych chorych w porównaniu ze zdrowymi. Nie jest jasne jak do tego procesu przyczyniają się zaburzenia w obrębie układu odpornościowego, a w jakim stopniu wynika to z odmiennego charakteru kolonizujących bakterii.

Potrzeba stosowania maści antybiotykowych u chorych z AZS jest szeroko dyskutowana, jednak dotychczas nie określono jasno grup chorych, u których taka łączona terapia jest skuteczna. Dlatego też głównym problemem wymagającym jednoznacznej odpowiedzi jest problem korelacji pomiędzy obecnością i liczbą drobnoustrojów, a stanem klinicznym oraz aktualnym stanem układu odporności u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Piśmiennictwo

1. Ring J. Erstbeschreibung einer „atopischen Familienanamnese“ im Julisch-Claudiuschen Keiserhaus: Augustus, Claudius, Britannicus. *Hautarzt* 1985; 36: 470-479.
2. Willian R. On cutaneous diseases. 1808. London: Johanson; 1808.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
7. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 699-703.
8. Jabłońska S, Chorzeński T. *Choroby skóry dla studentów medycyny i lekarzy*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1994.
9. Rajka G. *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*: Springer-Verlag; 1990.
10. Jones SM, Sampson HA. The role of allergens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 471-490.
11. Grunebaum E, Lavi S. The role of food and inhaled allergens in atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 1999; 3(Suppl 2): 24-28.
12. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Secular change in the occurrence of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1992; 176: 7-12.

13. Aberg N, Sundell J, Eriksson B i wsp. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996; 52: 232-237.
14. Grewe M, Bruijnzeel Koomen CA, Schopf E, Thepen T i wsp. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19: 359-361.
15. Leung DY. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-318.
16. Dorn H. Neurodermitis vom humanischem Stadttyp. *Acta Allergol* 1961; 16: 451-455.
17. Leung DY. Role of IgE in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 956-962.
18. Bruijnzeel Koomen C, van Reysen F, Mudde GC. IgE and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (Suppl 1): 294-301.
19. Casimir GJ, Duchateau J, Gossart B i wsp. Atopic dermatitis: role of food and house dust mite allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 252-256.
20. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N i wsp. IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1393-1401.
21. Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic eczema: role of microorganisms on the skin surface. *Allergy* 1992; 47: 265-269.
22. Uehara M. Heterogeneity of serum IgE levels in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1986; 92(Suppl): 70.
23. Cookson W, Sharp P, Faux J i wsp. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-1295.
24. Cox HE, Moffatt MF, Faux JA i wsp. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998; 138: 182-187.
25. Folster Holst R, Moises HW, Yang L i wsp. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet* 1998; 102: 236-239.
26. Coleman R, Trembath RC, Harper JL. Chromosome 11q13 and atopy underlying atopic eczema. *Lancet* 1993; 341: 1121-1122.
27. Marsh D, Neely J, Breazeale D i wsp. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264: 1152-1156.
28. Mao XQ, Shirakawa T, Enomoto T i wsp. Association between variants of mast cell chymase gene and serum IgE levels in eczema. *Hum Hered* 1998; 48: 38-41.
29. Silny W, Wojnerowicz-Grajewska M. Testy skórne punktowe w atopowym zapaleniu skóry. *Post Dermatol* 1984; 1: 305-313.
30. Kulig M, Bergmann R, Niggemann B i wsp. Prediction of sensitization to inhalant allergens in childhood: evaluating family history, atopic dermatitis and sensitization to food allergens. The MAS Study Group. Multicentre Allergy Study. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1397-1403.
31. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Piotrowski M. Langerhans cells: role in the pathomechanism of atopic dermatitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1995; 1: 33-36.
32. Leung D. Immunopathology of atopic dermatitis. *Springer Semin Immunopathol* 1992; 13: 427-440.
33. Leung DY. The immunologic basis of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 447-469.
34. Zachary CBM. Quantitative analysis of T-lymphocyte subsets in atopic eczema, using monoclonal antibodies and flow cytometry. *Br J Dermatol* 1983; 108: 411-422.
35. Oggero R, Monti G, Fiz A i wsp. Atopic dermatitis of infancy and urinary tract infections. *Dermatology* 1994; 189: 139-141.
36. Elliott S, Hanifin J. Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocyte transformation: dissociation in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 36-39.
37. 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 [letter]. *Br J Dermatol* 1998; 138: 357-358.
38. Rogge JL, Hanifin JM. Immunodeficiencies in severe atopic dermatitis. Depressed chemotaxis and lymphocyte transformation. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1391-1396.
39. Lacour M. Acute infections in atopic dermatitis: a clue for a pathogenic role of a Th1/Th2 imbalance? *Dermatology* 1994; 188: 255-257.
40. Wiernega EA, Snoek M, Jansen HM i wsp. Human atopen specific Th1 and Th2 cell clones. *J Immunol* 1991; 147: 2942-2949.
41. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H i wsp. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 673-682.
42. Akdis M, Simon HU, Weigl L i wsp. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; 163: 466-475.
43. Ellis CN, Stevens SR, Blok BK i wsp. Interferon-gamma therapy reduces blood leukocyte levels in patients with atopic dermatitis: correlation with clinical improvement. *Clin Immunol* 1999; 92: 49-55.
44. Chan S, Henderson WR Jr, Li SH, Hanifin JM. Prostaglandin E2 control of T cell cytokine production is functionally related to the reduced lymphocyte proliferation in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 85-94.
45. Konig B, Neuber K, Konig W. Responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from normal and atopic donors to microbial superantigens. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 124-133.
46. Campbell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon-gamma (IFN-gamma) and IL-4 in response to *Staphylococcus aureus* and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 392-397.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Galli E, Rossi P, Fiore RL i wsp. IgE levels and PMN chemotaxis in atopic dermatitis. *Allergol et Immunopathol* 1983; 11: 189-194.
51. 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.
52. Paslin D, Norman ME. Atopic dermatitis and impaired neutrophil chemotaxis in Job's syndrome. *Arch Dermatol* 1977; 113: 801-805.
53. Hanifin JM, Rogge J, Bauman RH. Chemotaxis inhibition by plasma from patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92(Suppl): 52-56.

54. Hill H, Quie PG. Raised serum IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974; Feb 9: 183-187.
55. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 27-30.
56. Murata Y, Ogata J, Higaki Y i wsp. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1242-1249.
57. Imokawa G, Tagaki Y, Higuchi K i wsp. Sphingosylphosphorylcholine is a potent inducer of intercellular adhesion molecule-1 expression in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 112: 91-96.
58. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingomyelins. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 268-273.
59. Heczko PB, Kasprowicz A, Kucharczyk J. Badania nad nosicielstwem gronkowca złocistego. Wrażliwość różnych przedstawicieli flory przedsonka nosa ludzkiego na wolne kwasy tłuszczowe. *Med Dośw Mikrobiol* 1971; 1971: 205-210.
60. Gfesser M, Rakoski J, Ring J. The disturbance of epidermal barrier function in atopy patch test reactions in atopic eczema. *Br Journ Dermatol* 1996; 135: 560-565.
61. Mempel M, Schmidt T, Weidinger S i wsp. Role of *Staphylococcus aureus* surface associated proteins in the attachment to cultured HaCaT keratinocytes in a new adhesion assay. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 452-456.
62. Noble W. Skin bacteriology and the role of *Staphylococcus aureus* in infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 9-12.
63. Zaremba M, Borowski J. Podstawy mikrobiologii lekarskiej. Warszawa: PZWL 1997.
64. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 520-532.
65. Noble WC, Valkenburg H A, Wolters CHL. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *J Hyg Camb* 1967; 65: 567-573.
66. Heczko P, Pryjma J, Kasprowicz A, Krawiec H. Influence of host and parasite factors on the nasal carriage of staphylococci. w: *Contributions to Microbiology and Immunology*. Basel: Karger 1973; 581-594.
67. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, Underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-520.
68. Abeck D, Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139: 13-16.
69. 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.
70. Adamek-Guzik T, Guzik T, Czerniawska-Mysik G i wsp. Clinical and immunological parameters associated with persistent *S. aureus* skin colonization after classical treatment. *Allergy* 2001; 68 (Suppl): 6.
71. Gammell C, Raid J, Simpson N. *Staphylococcus aureus* carriage, colonisation and infection in patients with atopic eczema and their immunological response. w: *Jejaszewicz CE, ed. The Staphylococci*. Zbl. Bakt. Suppl. 12.,. Stuttgart, New York: Gustav Fisher; 1991: 225-229.
72. 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.
73. Baran-Raunstrup K, Miedzobrodzki J, Ternowitz T. Characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from atopic dermatitis with reference to proteolytic activity. *Acta Microbiol Pol* 1998; 47: 167-175.
74. Ohnishi Y, Okino N, Ito M, Imayama S. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. Jan 1999; 6: 101-104.
75. Rajka G. Studies of hypersensitivity to molds and staphylococci in prurigo Besnier (atopic dermatitis). *Acta Derm Venereol* 1963; 43: 21-39.
76. Motala C, Potter PC, Weinberg EG i wsp. Anti-*Staphylococcus aureus*-specific IgE in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 583-589.
77. 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: 452-456.
78. 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.
79. Friedman S, Schroeter A, Homburger H. Whole organisms and purified cell walls compared as immunosorbents for the detection of IgE antibodies to *S. aureus*. *J Immunol Methods* 1984; 66: 369-374.
80. Schopfer K, Baerlocher K, Price P i wsp. Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1979; 300: 835-837.
81. Larinkari U. Serum antibody to staphylococcal teichoic acid and alpha-haemolysin in dermatological patients. *Br J Dermatol* 1982; 107: 53-58.
82. Jorgensen J, Bach-Mortensen N, Koch C i wsp. Bacteria and endotoxin induce release of basophil histamine in patients with atopic dermatitis. In vitro experiments with *S. aureus*, teichoic acid, *E. coli* and *E. coli* LPS. *Allergy* 1987; 42: 395-397.
83. Norn S, Jarlov J, CB J i wsp. Bacteria and their products peptidoglycan and teichoic acid potentiate antigen induced histamine release in allergic patients. *Agents Actions* 1987; 20: 174.
84. Szymaniak L. An attempt to block histamine release from basophils granulocytes with antibodies obtained as a result of long-term immunization. *Ann Acad Med Stetin* 1998; 44: 45-64.
85. Neuber K, Konig W. Effects of *Staphylococcus aureus* cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. *Immunology* 1992; 75: 23-28.
86. White A, Noble WC. Skin response to protein A. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh* 1980; 79: 43.
87. Strange P, Skov L, Lisby S i wsp. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33.
88. Marrack P, Kappler J. The Staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705-711.
89. Skov L, Baadsgaard O. Superantigens. Do they have a role in skin diseases? *Arch Dermatol* 1995; 131: 829-832.
90. Strange P, Skov L, Baadsgaard O. Interferon gamma-treated keratinocytes activate T cells in the presence of superantigens: involvement of major histocompatibility complex class II molecules. 150-4. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 150-154.
91. Ezechuk YV, Leung DY, Middleton MH i wsp. Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 603-609.

92. 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.
93. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 1988; 119: 189-198.
94. Luber H, Amornsiripanitch S, Lucky AW. Mupirocin and the eradication of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1988; 124: 853-854.
95. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 29-34.
96. 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.
97. 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.
98. Jekler J, Bergbrant IM, Faergemann J, Larko O. The in vivo effect of UVB radiation on skin bacteria in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 33-36.
99. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996; 135: 528-532.
100. Akiyama H, Yamasaki O, Kanzaki H i wsp. Effects of various salts and irradiation with UV light on the attachment of *Staphylococcus aureus* strains. *J Dermatol Sci* 1998; 16: 216-225.
101. Yoshimura-Mishima M, Akamatsu H, Namura S, Horio T. Suppressing effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 31-36.
102. Boguniewicz M, Leung DY. New concepts in atopic dermatitis. *Compr Ther* 1996; 22: 144-151.
103. Borres MP, Einarsson R i wsp. Serum levels of IL-4, soluble CD23 and IFN-gamma in relation to the development of allergic disease during the first months of life. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 543-548.
104. Delespesse G, Sarfati M. An update on human CD23 (Fc epsilon RII). Fc epsilon RII and IgE-BFs (soluble CD23) play an essential role in the regulation of human IgE synthesis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (Suppl 1): 153-161.
105. Reinhold U, Wehrmann W, Kukul HS i wsp. Evidence that defective interferon-gamma production is due to intrinsic abnormalities. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 375-379.
106. Kapp A, Kemper A, Schopf E i wsp. Detection of circulating immune complexes in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 121-126.
107. Guzik T, Adamek-Guzik T, Czerniawska-Mysik G i wsp. Urinary leukotriene levels in adult patients with atopic dermatitis - relation to clinical status and IgE levels. *Allergy* 1999; 54: 25.