

Adriana Polańska

Przydatność ultrasonografii wysokiej częstotliwości w monitorowaniu leczenia atopowego zapalenia skóry wybranymi metodami terapeutycznymi.

ROZPRAWA DOKTORSKA

Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Promotor: prof. dr hab. Wojciech Silny

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Wojciech Silny

Poznań 2012

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Wojciechowi Silnemu za umożliwienie mi realizacji pracy naukowej, za życzliwość i wszystkie cenne rady w czasie realizacji badań.

Dziękuję Pani Docent Aleksandrze Dańczak-Pazdrowskiej za cierpliwość, poświęcony czas i wspólną naukę.

Dziękuję Pani Doktor Dorocie Jenerowicz za to, że wiele lat temu zachęciła mnie do pracy naukowej.

Dziękuję Michałowi za codzienną motywację, wsparcie i pomoc w realizacji pracy.

Pracę dedykuję Mamie

SPIS TREŚCI

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	6
1. WSTĘP	8
1.1 Informacje wstępne dotyczące atopowego zapalenia skóry.	8
1.2 Epidemiologia i obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry.	9
1.3 Etiopatogeneza atopowe zapalenie skóry.....	10
1.3.1 Budowa i funkcja bariery naskórkowej.	15
1.3.2 Najnowsze dane dotyczące defektu bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry.....	18
1.4 Diagnostyka atopowego zapalenia skóry.....	21
1.5 Leczenie atopowe zapalenia skóry.....	22
1.5.1. Leczenie miejscowe.	23
1.5.2. Leczenie ogólne.	26
1.5.3. Fototerapia.....	28
1.6 Ultrasonografia skóry.....	30
1.6.1. Informacje wstępne.....	30
1.6.2. Podstawy fizyczne.....	31
1.6.3. Obraz ultrasonograficzny skóry zdrowej.....	33
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	36
3. MATERIAŁ I METODYKA	38
3.1 Materiał	38
3.2 Metodyka	42
3.2.1 Badanie podmiotowe.....	42
3.2.2 Badanie przedmiotowe.....	42
3.2.3 Badania dodatkowe	45
3.2.3.1 Ultrasonografia skóry	45
3.2.3.2 Nieinwazyjne pomiary stanu czynnościowego skóry: pomiar przeznaskórkowej utraty wody, pomiar nawilżenia naskórka, pomiar rumienia i pigmentacji.....	46
3.2.3.3 Badanie histologiczne wycinka skóry zmienionej chorobowo.	49
3.2.3.4 Badania alergologiczne.....	51
3.3 Analiza statystyczna	53
4. WYNIKI.....	54
4.1 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego	54
4.1.1 Analiza wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.....	54
4.1.2 Analiza wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupach kontrolnych.....	61
4.1.2.1 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie kontrolnej A.	61
4.1.2.2 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie	63

4.2 Wyniki badań dodatkowych	64
4.2.1 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry.....	64
4.2.1.1 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry.....	64
4.2.1.2 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.....	73
4.2.1.3 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry, u których pobrano wycinek do badania histologicznego skóry.	76
4.2.1.4 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry w grupie kontrolnej A.	78
4.2.1.5 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry w grupie kontrolnej B.	81
4.2.2 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody	82
4.2.2.1 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody u chorych na atopowe zapalenie skóry.	82
4.2.2.2 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.....	88
4.2.2.3 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody w grupie kontrolnej B.	89
4.2.3 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka.	90
4.2.3.1 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka u chorych na atopowe zapalenie skóry.	90
4.2.3.2 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.....	94
4.2.3.3 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka w grupie kontrolnej B.	95
4.2.4 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji.....	95
4.2.4.1 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji u chorych na atopowe zapalenie skóry.	95
4.2.4.2 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.....	100
4.2.4.3 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji w grupie kontrolnej B.	100
4.2.4.4 Wyniki badania histologicznego w grupie 16 chorych na atopowe zapalenie skóry.	101
4.2.5 Wyniki badań alergologicznych w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.	102
4.2.5.1 Wyniki skórnych testów punktowych.....	102
4.2.5.2 Wyniki oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry.	103
4.2.5.3 Wyniki oceny zależności pomiędzy całkowitym stężeniem IgE w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry a nasileniem stanu zapalnego oraz parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi.	104
4.2.6 Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego oraz parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi w całej grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.....	104
 5. DYSKUSJA	 107
5.1 Omówienie wyników badania podmiotowego i przedmiotowego.....	107
5.2 Omówieniu wyników badania ultrasonograficznego skóry.....	113
5.3 Omówienie wyników pomiaru przeznaskórkowej utraty wody.	122
5.4 Wyniki pomiarów korneometrycznych.	126
5.5 Wyniki pomiarów rumienia i stopnia pigmentacji skóry.	129
5.6 Omówienie wyników badania histologicznego skóry.....	131
5.7 Omówienie wyników badań alergologicznych.	133
5.8 Omówienie wyników oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu klinicznego a parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi w całej grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.	135
 6. PODSUMOWANIE	 137

7. WNIOSKI.....	139
8. STRESZCZENIE	140
9. SUMMARY.....	146
10. BIBLIOGRAFIA	151

Wykaz najczęściej używanych skrótów

APC – *antigen presenting cells*, komórki prezentujące antygeny

asIgE – antygenowo swoiste IgE

AZS – atopowe zapalenie skóry

S. aureus – *Staphylococcus aureus*, gronkowiec złocisty

SC – *stratum corneum*, warstwa rogowa

SCCE – *Chymotryptic Enzyme SC*, enzym chymotryptyczny warstwy rogowej

SCORAD - *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*, wskaźnik oceny stanu klinicznego u chorych na AZS

clgE – całkowite IgE

CyA – cyklosporyna A

EASI – *Eczema Area and Severity Index*, wskaźnik oceny stanu klinicznego u chorych na AZS

EDC – *epidermal differentiation complex*, geny odpowiedzialne za terminalne różnicowanie keratynocytów

FcεRI- receptor o wysokim powinowactwie do IgE

HF-USG – *high frequency ultrasonography*, ultrasonografia wysokiej częstotliwości

HSV – *Herpes Simplex Virus*, wirus opryszczki pospolitej

HPV - *Human Papilloma Virus*, wirus brodawczaka ludzkiego,

IgE- immunoglobulina E

IGA – *Investigator's Global Assessment*, punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego

IL - interleukina

INF-γ – interferon γ

mGKS – miejscowa glikokortykosteroidoterapia

MIK – miejscowe inhibitory kalcyneuryny

MTX – methotrexat

PUVA – fotochemioterapia

R – współczynnik korelacji

RANTES – *Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*, chemokiny aktywujące limfocyty T

SLEB – *subepidermal low echogenic band*, hypoechogenne pasmo leżące poniżej echa wejścia

STP – skórne testy punktowe

TEWL – *Transepidermal Water Loss*, przeznaskórkowa utrata wody

TNF- α – *tumor necrosis factor α* , czynnik martwicy nowotworów α

W-AZS – punktowy wskaźnik rozległości i nasilenia stanu zapalnego u chorych na AZS

1. Wstęp

1.1 Informacje wstępne dotyczące atopowego zapalenia skóry.

Pojęcie atopowe zapalenie skóry (AZS) zostało wprowadzone w 1933 r. przez Wise i Sulzberger dla opisu przewlekłej, nawrotowej i świądowej dermatozy, charakteryzującej się rumieniowymi wykwitami oraz suchą skórą (Reitamo, 2008). Z kolei pierwsze wzmianki dotyczące tej dermatozy datują się jednak już na I wiek p.n.e. W historycznym dziele rzymskiego pisarza Swetoniusza pt. „Żywoty Cezarów”, znajdujemy relację na temat cierpienia imperatora Oktawiana Augusta spowodowane obecnością swędzących ognisk w obrębie skóry (Burgdorf, 2010). Niemniej za właściwy opis AZS przyjmuje się charakterystykę tej choroby z 1808 r. dokonaną przez brytyjskiego dermatologa Roberta Willana (1757-1812) (Booth, 1999). Badacz ten w swym dziele pt. „*On Cutaneous Diseases*” wyodrębnił jednostkę świądową, odpowiadającą świerzbiączce (*prurigo-like disorder*), której współwystępowanie z astmą i gorączką sienną zauważył następnie Ernest Besnier w 1882 r. (Kruszewski, 2007). Ciekawą informację stanowią pierwsze historyczne ryciny ukazujące obraz kliniczny AZS, w których dermatozą tą istniała pod wieloma różnymi nazwami: *strophulus confertus* (Willan, 1796), *lichen agrius* (Willan, 1796), *porrigo larvalis* (Bateman, 1816) oraz *eczema rubrum* (Rayer, 1835) (Wallach, 2005).

Zgodnie z obowiązującą wiedzą, definicja zaproponowana ponad 70 lat temu przez Sulzbergera i Wisa jest nadal aktualna (stanowisko ETFAD/EADV z 2009 r.), a rozpoznanie choroby opiera się na zaproponowanych w 1980 r. kryteriach diagnostycznych Hanifina i Rajki (Hanifin, 1980; Darsow 2009). Pojęcie atopii wywodzi się z języka greckiego, w którym *atopos* oznacza „dziwny” i wprowadzone zostało przez Coca i Cooke’a w 1923 r. dla określenia astmy, pokrzywki i kataru alergicznego (Kruszewski, 2005). W ujęciu Shermana (1958): ‘atopia jest reakcją nieprawidłowego mechanizmu immunologicznego na prawidłowy (naturalny) kontakt z substancją uczulającą i charakteryzuje się rodzinną skłonnością do rozwoju reakcji alergicznych typu natychmiastowego w odniesieniu do alergenów środowiskowych’ (Gliński, 2002). Odkrycie immunoglobuliny E w 1967 r. pozwoliło na określenie atopii jako genetycznie uwarunkowanej skłonności do nadmiernej i niekontrolowanej produkcji immunoglobuliny E w odpowiedzi na zewnątrzpochodne alergeny środowiskowe. Według najnowszej zmodyfikowanej nomenklatury z 2003 r. pojęcie

atopii powinno być zarezerwowane do opisu genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do produkcji przeciwciał klasy E w odpowiedzi na niskie dawki alergenów, zwykle o charakterze białek (Johansson, 2004).

1.2 Epidemiologia i obraz kliniczny atopowego zapalenia skóry.

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry i w ostatnich 3 dekadach XX wieku w wielu uprzemysłowionych krajach świata zanotowano 2 a nawet 3-krotny wzrost zachorowań (Bieber, 2010). W końcu ubiegłego stulecia sytuacja epidemiologiczna stała się na tyle niepokojąca, że problem wzrastającego odsetka chorób alergicznych stał się powodem opublikowania w 1998 r. „Europejskiej Białej Księgi Alergii”. W dokumencie tym ogólną częstość AZS w populacji europejskiej określono na 10-12% (Romański, 1998). Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych z 2003 r. na AZS cierpi 9-18% dzieci (Shaw, 2011). Natomiast zgodnie z najnowszymi doniesieniami ogólna częstość występowania AZS wynosi 15-30% w populacji dziecięcej (najwyższa w Europie Północnej), podczas gdy u dorosłych jest niższa i stanowi 2-10% (Bieber, 2010). Stwierdza się rzadsze występowanie AZS na obszarach wiejskich, co podkreśla tym samym znaczenie stylu życia i wpływu otaczającego środowiska na etiopatogenezę tej jednostki chorobowej (nadal dyskutowana jest teoria higieniczna alergii) (Strachan, 1989; Williams, 2006; Bieber, 2010).

U ponad połowy chorych pierwsze objawy AZS pojawiają się w 1. roku życia, a u 85% diagnoza stawiana jest przed ukończeniem 5. roku życia (Bieber, 2010). Spostrzeganie AZS jako choroby ograniczonej jedynie do wieku dziecięcego jest błędem, bowiem początek objawów w okresie dorosłym jest również możliwy, ale występuje rzadko („*late-onset atopic dermatitis*”). Co więcej, AZS może utrzymywać się poza okresem dojrzewania nawet w przypadku 45-60% chorych. Niezwykle istotny problem medyczny w grupie pacjentów z AZS, stanowi ryzyko rozwoju innych chorób atopowych, czyli tzw. marsz alergiczny. Możliwość wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego w późniejszych latach jest wysoka i wynosi 40-60%, przy czym najczęściej u tych chorych stwierdza się pyłkowicę (w 41,5% przypadków) (Silny, 1999).

W obrazie klinicznym AZS obserwuje się stan zapalny dotyczący naskórka i skóry właściwej, charakteryzujący się wykwitami wypryskowatymi ze znaczną tendencją do lichenizacji (Burgdorf, 2010). W zależności od wieku pacjenta zmiany skórne mają odmienną lokalizację, przy czym intensywny świąd oraz przeczasy należą do stałych objawów. Atopowe zapalenie skóry rozpoczyna się około 3. miesiąca życia i u najmłodszych pacjentów charakteryzuje się wykwitami wysiękowymi zlokalizowanymi głównie w okolicy twarzy (skóra policzków) i związkami z nietolerancją lub alergią pokarmową. W okresie dzieciństwa rzadziej stwierdza się zmiany wysiękowe, skóra jest sucha, a choroba przebiega z zajęciem obszarów predylekcyjnych, czyli okolicy dołów łokciowych i podkolanowych oraz powierzchni grzbietowych rąk i stóp. W wieku 3-5 lat rozwija się zwykle alergia na alergeny powietrzno pochodne. W okresie dojrzewania i u dorosłych poza zajęciem typowych lokalizacji, obserwuje się wykwity na skórze powiek, czoła, wokół ust, szyi, karku oraz górnej części klatki piersiowej. U pacjentów dorosłych zmiany mają charakter grudkowo-wypryskowy, u dzieci przyjmują formę zlokalizowaną z nasiloną lichenifikacją (Silny, 2010).

1.3 Etiopatogeneza atopowe zapalenie skóry.

Pomimo wielu lat badań nad AZS, nie udało się ustalić jednej, powszechnie uznanej hipotezy tłumaczącej powstawanie objawów klinicznych w tej jednostce chorobowej. Etiopatogeneza AZS jest złożona i przy obecnym stanie wiedzy wiadomo, że w powstawaniu zmian skórnych u chorego współuczestniczą zarówno czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne, defekty czynnościowe i biochemiczne skóry, jak i czynniki środowiskowe. Warto podkreślić, że istnieją dwa równoległe stanowiska dotyczące mechanizmu AZS. Jedno zakłada, że zaburzenia immunologiczne mają charakter pierwotny (*inside-outside hypothesis*), drugie natomiast, że czynnościowy i funkcjonalny defekt bariery naskórkowej ma znaczenie inicjujące, a zaburzenia immunologiczne rozwijają się wtórnie (*outside-inside hypothesis*) (Elias, 2008; Silny 2010; Boguniewicz, 2011).

Analiza rodzin, w których występuje AZS wskazuje, że niewątpliwie w patomechanizm AZS zaangażowane są złożone czynniki genetyczne. Wiadomym jest związek pomiędzy AZS a innymi chorobami atopowymi. Ponad 60 % chorych ma w rodzinie osoby obciążone wywiadem atopowym (Burgdorf, 2010). Badania

genetyczne wykazały, że jeśli jeden z rodziców cierpi z powodu któregoś z tych schorzeń, ryzyko wystąpienia AZS u potomstwa wynosi 50-60%, z kolei gdy oboje rodzice mają objawy atopii, możliwość rozwoju choroby u dziecka wzrasta istotnie i sięga 75-81% (Silny, 1999).

Dotychczas zidentyfikowano wiele genów mających związek z AZS, szczególnie w odniesieniu do białek biorących udział w kluczowych mechanizmach immunologicznych (w zakresie pierwotnego, jak i adaptacyjnego układu immunologicznego) oraz zaangażowanych w funkcjonowanie bariery skórnej (Barnes, 2009). Przeprowadzono ponad 100 badań nad genetyką AZS i przebadano 81 genów kandydatów w poszukiwaniu genu atopii (Boguniewicz, 2011). Wykryto powiązania genetyczne z licznymi chromosomami (1, 3, 4, 5, 11, 13, 15, 17, 18, 19 oraz 20), co wskazuje tym samym na wielogenowy typ dziedziczenia. Sugerowano m. in. związek z chromosomem 5q31-33, z locus zawierającym geny cytokin produkowanych przez limfocyty T pomocnicze typu 2 (Th2) (Forrest, 1999). Następnie zidentyfikowano warianty genu kodującego interleukinę 13 (IL-13), poznano mutacje genu promotorowego dla chemokiny RANTES (*Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*) (17q11) oraz polimorfizm w podjednostce alfa receptora IL-4 (16q12), co mogłoby tłumaczyć wewnątrzpochodny (IgE- niezależny) podtyp AZS (Hershey, 1997; Novak, 2002). Brak równowagi pomiędzy limfocytami Th1 oraz Th2 starano się wyjaśnić wykrytym polimorfizmem w obrębie genu IL-18, skutkującym przewagą Th2 (Novak, 2005).

Wiele zainteresowań wzbudza odkrycie Palmera i wsp. z 2006 roku dotyczące mutacji w obrębie grupy genów *Epidermal Differentiation Complex* (EDC), gdzie kodowane są białka odpowiedzialne za terminalne różnicowanie keratynocytów (Palmer, 2006). Najważniejszym z nich jest filagryna, zasadowe białko o masie cząsteczkowej ok. 37 kD, której dwie mutacje (R510X oraz 2282del4) istotnie wpływają na zaburzenie funkcji i struktury bariery naskórkowej (Boguniewicz, 2011). Zaburzenia przemiany filagryny doprowadzają do obniżeniem ilości naturalnego czynnika nawilżającego (*Natural Moisturizing Factor*, NMF) i związanej z tym suchości skóry oraz zmiany w pH warstwy rogowej (*stratum corneum*, SC) (Cork, 2009). Zwiększona przeznaskórkowa utrata wody (*Transepidermal Water Loss*, TEWL), objawiająca się klinicznie nasiloną suchością skóry, należy do stałych cech klinicznych skóry atopowej. Dobrze poznane zaburzenia biochemiczne skóry w AZS dotyczą również zmniejszonej ilości lipidów w naskórku oraz nieprawidłowej syntezy

ceramidów. Szczególne znaczenie w tym aspekcie stanowią odchylenia enzymatyczne związane z przemianą kwasu linolenowego w gammalinolenowy wskutek defektu delta-6-desaturazy (Silny, 1999).

W powstawaniu zmian skórnych w przebiegu AZS zasadniczą rolę odgrywają immunoglobuliny E (IgE), komórki Langerhansa oraz limfocyty T, zdolne do produkcji szeregu cytokin o zdolnościach regulowania odpowiedzi immunologicznej (zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego) (Silny, 2010). Komórki Langerhansa, należące do komórek prezentujących antygen (*Antigen Presenting Cells*, APC), uczestniczą w procesie prezentacji peptydów pochodzenia alergenowego swoistym antygenowo limfocytom T w obrębie skóry. Dzięki obecności na ich powierzchni receptorów o wysokim powinowactwie do IgE (FcεRI), ma miejsce ułatwiona przez swoiste IgE prezentacja antygeny limfocytom pomocniczym Th0. Pobudzony limfocyt naiwny, przy współudziale IL-1 różnicuje się w dwie subpopulacje limfocytów Th (Th1 oraz Th2), które różnią się profilem uwalnianych cytokin (Gliński, 2002).

Kluczowym elementem zachodzących przemian z udziałem układu immunologicznego jest brak równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 (Grewe, 1998; Ong, 2006). Wystąpienie pierwszych objawów AZS, związane z rozwojem wczesnej fazy odpowiedzi immunologicznej IgE-zależnej, zachodzi pod wpływem cytokin typu Th2 (IL-4, 5, 6, 10, 13 oraz 31). Interleukiny 4 i 13 pobudzają limfocyty B do produkcji IgE, IL-4 dodatkowo upośledza miejscową odpowiedź komórkową poprzez hamowanie czynności limfocytów Th1. Za napływ eozynofili odpowiada IL-5, przy czym akumulacja granulocytów kwasochłonnych w skórze jest związana z działaniem eotaksyny oraz RANTES (Silny, 2010). Systemowa eozynofilia i zwiększenie poziomu eozynofilowego białka kationowego (*Eosinophilic Cationic Protein*, ECP) są charakterystyczne dla ciężkich postaci AZS (Bieber, 2010). W fazie przewlekłej, klinicznie manifestującej się zlichenifikowanymi ogniskami zapalnymi, dominują limfocyty Th1 i wytwarzane przez nie interferon γ (INF- γ), IL-12 oraz 18. Za przełączenie dominacji komórkowej z Th2 na Th1 najprawdopodobniej odpowiadają IL-12, 23, 27 oraz 28. Dwufazowość reakcji zapalnej przebiegającej z udziałem limfocytów T można prześledzić na podstawie atopowych testów płatkowych, czyli testów naskórkowych z alergenami zdolnymi do wywoływania odpowiedzi IgE-zależnej (Pisiewicz, 2003). Po 24-godzinach w miejscu nałożonego testu, obserwuje

się wzmożona ekspresję mRNA dla IL-4, natomiast po 48-72 godzinach widuje się nadekspresję mRNA (*messenger RNA*) INF- γ (Grewe, 1995).

Ostatnio wiele uwagi poświęca się limfocytom T regulatorowym (Treg), mającym zdolność hamowania limfocytów Th1 i Th2 (Beissert, 2006). Charakterystyczne markery powierzchniowe komórek Treg to antygen CD 25+ i CD4+. Swoistym czynnikiem jądrowym dla Treg jest Foxp3. U chorych na AZS stwierdzono mutację genu kodującego to białko (Bieber, 2010), co może przyczyniać się do podwyższonego stężenia IgE, częstszego występowania alergii pokarmowej oraz zmian skórnych o charakterze wyprysku. Dodatkowo ujawniono, że endotoksyna B *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) może wywierać hamujący wpływ na limfocyty Treg i nasilać tym samym istniejący w AZS stan zapalny (Cardona, 2006). Innym rodzajem komórek, których udział w patogenezie AZS nie jest w pełni wyjaśniony, są limfocyty Th17 (Silny, 2010). Komórki te charakteryzują się zdolnością do produkcji i uwalniania IL-17 i wykazano ich obecność w naciekach w obrębie warstwy brodawkowatej skóry właściwej w przebiegu ostrozapalnych zmian w AZS (Toda, 2003).

Kolejną ciekawą informację stanowi zaangażowanie IL-31 w rozwój stanu zapalnego i występowanie świądu u chorych na AZS. Produkcja IL-31 ma miejsce w skórze przy udziale limfocytów T posiadających antygen zasiedlania skóry (*Cutaneous Lymphocyte Associated Antygen*, CLA). Sonkoly i wsp. stwierdzili podwyższone stężenia IL-31 w obrębie zapalnych, świądowych zmian skórnych (Sonkoly, 2006), natomiast Raap i wsp. podali związek jej stężenia w surowicy krwi z nasileniem stanu zapalnego (Raap, 2008). Dowiedziono również, że enterotoksyny bakteryjne mogą nasilać ekspresję IL-31, powodując tym samym zaostrzenie dolegliwości świądowych (Sonkoly, 2006). Biorąc pod uwagę fakt, że świąd w AZS słabo reaguje na typowe leczenie przeciwhistaminowe, lepsze zrozumienie roli IL-31 w patogenezie tego zjawiska, może przyczynić się do produkcji nowych, skuteczniejszych leków.

Szczególne znaczenie w etiologii AZS, zwłaszcza w odniesieniu do terapii, odgrywają zaburzenia pierwotnej odpowiedzi immunologicznej (Silny, 2010). Jak dotąd poznano trzy białka w ludzkiej skórze, które biorą udział w obronie przeciwdrobnoustrojowej. W grupie β -defenzyn znajduje się białko HBD-2 aktywne wobec Gram negatywnych bakterii oraz drożdżaków, a także HBD-3 o szerokim spektrum działania (bakterie Gram dodatnie, Gram ujemne, *Candida albicans*).

Katelicydyna hCAP18/LL-37 wykazuje podobne właściwości, co HBD-2 (Bieber, 2010). Wykazano, że AZS charakteryzuje się obniżeniem ekspresji każdego z białek przeciwdrobnoustrojowych, co tłumaczy zwiększoną podatność na infekcje w omawianej dermatozie (Ong, 2002; McGirt, 2006). Jednym z patogenów, który najczęściej kolonizuje skórę chorych na AZS jest *S. aureus*. Dostępne doniesienia wskazują, że zarówno skóra pokryta wykwitami (w 90%), jak i wolna od zmian chorobowych nawet u 30-50% chorych jest skolonizowana przez *S. aureus* (Adamek-Guzik, 2001). Kolonizacja ta może być przyczyną zaostrzenia choroby i przyczyniać do utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego. Zjawisko to może zależeć od sekrecji superantygenów, które niespecyficznie stymulują odpowiedź immunologiczną (Silny, 2010). Wykazano również wpływ *S. aureus* na rozwój steroidooporności (Boguniewicz, 2010). Ponadto, w przypadkach AZS o ciężkim przebiegu klinicznym, może dochodzić do uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do antygenów bakteryjnych (Leung, 1993). Do innych patogenów komplikujących przebieg AZS należą wirusy powodujące zlokalizowane oraz rozsiane infekcje, szczególnie wirus opryszczki ludzkiej (*human herpes virus*, HSV). Wyprysk opryszczkowy jest chorobą potencjalnie zagrażająca życiu i jest widywany relatywnie często, bo aż u 10-20% pacjentów z AZS (Boguniewicz, 2011). W etiologii nawracających nadkażeń skóry uczestniczą ponadto wirusy grupy brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV) oraz mięczaka zakaźnego (*molluscum contagiosum*), a także grzyby i drożdżaki (Boguniewicz, 2010).

Poza wymienionymi powyżej defektami genetycznymi oraz zaburzeniami w odpowiedzi immunologicznej, kluczową rolę w etiopatogenezie AZS przypisuje się również czynnikom środowiskowym, modulującym wystąpienie i przebieg AZS. Do tej grupy należy zaliczyć alergeny obecne w naszym otoczeniu, klimat, zanieczyszczenie środowiska oraz czynniki psychologiczno-emocjonalne (Silny, 1999). Warunki klimatyczne wpływają na rozwój charakterystycznej dla danego obszaru geograficznego fauny i flory, natomiast zanieczyszczenie środowiska w sposób istotny wpływa na mechanizmy obronnościowe organizmu człowieka. Zdecydowana większość chorych na AZS (80%) prezentuje objawy uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do alergenów powietrzno pochodnych i pokarmowych (Silny, 2010). Alergia pokarmowa stwierdzana jest u 25-50% chorych na AZS, głównie u najmłodszych pacjentów. Według obserwacji licznych autorów, w związku z dojrzewaniem układu pokarmowego i rozwojem tolerancji, ma ona jednak tendencję

do ustępowania z wiekiem. Zdecydowanie większą rolę przypisuje się natomiast alergenom powietrznopochodnym, bowiem udowodniono możliwość prowokowania przez nie typowych dla AZS zmian skórnych przez ich naskórkową aplikację (Gliński, 2004; Czarnecka-Operacz, 2006). Do najważniejszych alergenów w tej grupie zalicza się roztocze kurzu domowego, pyłki roślin, antygeny pochodzenia zwierzęcego i bakteryjnego oraz grzybów pleśniowych i drożdżopodobnych (Silny, 2001). Istnieje ponadto możliwość reakcji krzyżowych pomiędzy alergenami pokarmowymi i roślinnymi. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do bardzo powszechnego uczulenia na alergeny pyłku brzozy, ponieważ po zjedzeniu przykładowo marchwi, selera czy jabłka, może dochodzić do zaostrzenia stanu zapalnego skóry (Silny, 2010).

Osobne zagadnienie stanowi możliwość występowania w AZS reakcji z autoagresji pod postacią przeciwciał IgE przeciwko autoantygenom tkankowym. Do autoantygenów tkankowych zaliczamy białka, które wykazują homologię z antygenami środowiskowymi (Mittermann, 2004). Jak dotąd zidentyfikowano niektóre z nich, przykładowo LEDGF/DSF70 (*epithelium derived growth factor/dense fine speckles*), autoantygeny naskórkowe (Hom s1-s5), dysmutazę nadtlenku manganu (MnSOD), w odniesieniu do których chorzy na AZS produkują specyficzne przeciwciała klasy E (*antygen specific IgE*, asIgE) (Bieber, 2010; Silny, 2010). Rola autoantygenów w mechanizmie AZS nie jest w pełni wyjaśniona, postuluje się zarówno możliwość rozwoju ostrych reakcji w wyniku ich krzyżowego wiązania się z przeciwciałami IgE związanymi z komórką, a także ich wpływ na powstawanie autoreaktywnych limfocytów T (Mittermann, 2004; Bieber, 2010).

1.3.1 Budowa i funkcja bariery naskórkowej.

Naskórek stanowi dynamiczną, szybko odnawiającą się strukturę, zbudowaną z kilku pokładów wyspecjalizowanych komórek, które tworzą płaszczyznę ochraniającą organizm przed różnorodnymi szkodliwymi czynnikami środowiskowymi (Danby, 2010). Podstawowym elementem bariery naskórkowej jest najbardziej zewnętrzna warstwa naskórka, SC. Warstwę rogową tworzą terminalnie zróżnicowane, pozbawione jąder keratynocyty, zwane korneocytami. Przeciętna SC składa się z 20 pokładów korneocytów, a jej grubość waha się pomiędzy 10 μm i 20 μm ,

w zależności od regionu anatomicznego. Za strukturalną integralność SC odpowiadają zmodyfikowane desmosomy, czyli korneodesmosomy, zbudowane z odkrytego w latach 90. białka kornodesmozyny (Wojnowska 2003; Cork, 2009). W 1983 r. Elias przedstawił ciekawą wizualizację SC porównując ją do muru ceglanego (*brick wall*), z korneocytami jako ceglami i niepolarnymi lipidami, pełniącymi funkcję zaprawy murarskiej (Elias, 1983). Lipidowe struktury lamelarne, zwane blaszkami lipidowymi (*lipid lamellae*) powstają w trakcie formowania i dojrzewania korneocytów, przy udziale wielu enzymów m. in. transferazy seryno-palmitynowej, β -glukocerebrozydazy, syntazy kwasów tłuszczowych, kwaśnej sfingomielinazy. Blaszkki lipidowe mają postać spójnego żelu i zawierają równomolowe stężenia cholesterolu, fosfolipidów i ceramidów (Sugarman, 2008). Do najważniejszych lipidów SC zalicza się ceramidy, będące połączeniem sfingozyiny z kwasem tłuszczowym. Należą one do sfingolipidów. Do 2010 r. wyróżniono co najmniej 10 frakcji ceramidów w skórze ludzkiej (Joke, 2010). Szczególne znaczenie ma ceramid 1., zawierający w swym składzie kwas linolowy, który uczestniczy w tworzeniu nieprzepuszczalnej powłoki dla wody (Czarnecka-Operacz, 2006). Znaczna część lipidów jest niezwiązana z proteinami SC i przyjmuje się, że zmniejszenie właśnie tej frakcji tłuszczów wpływa na osłabienie bariery naskórkowej. Lipidy zapobiegają zarówno utracie wody do środowiska zewnętrznego, jak i penetracji związków rozpuszczalnych w wodzie z otoczenia do skóry, poprawiając jednocześnie elastyczne właściwości SC. Dodatkowo uczestniczą w procesie regulacji wzrostu i różnicowania keratynocytów oraz pełnią rolę swoistych przekaźników międzykomórkowych (Czarnecka-Operacz, 2006; Cork, 2009). Rozszerzając model Eliasa zgodnie z sugestią Corka, korneodesmosomy można uznać za pręty żelazne, które biegną przez otwory w ceglach i nadają całej konstrukcji odpowiednią wytrzymałość na rozciąganie (Cork, 2006).

Proces terminalnego różnicowania keratynocytów doprowadza do zastąpienia błony komórkowej nierozpuszczalną warstwą białek, zwaną kopertą rogową (*cornified envelope*) (Candi, 2005). W jej skład wchodzi lorikryna, involukryna, filagryna oraz białka bogate w prolinę, połączone krzyżowo przy udziale transglutaminazy 1 (Kowalewski, 2009). Szczególne znaczenie w tworzeniu prawidłowej bariery naskórkowej przypisuje się filagrynie, której funkcja spajania włókien keratynowych cytoszkieletu (*filament aggregation protein*), nadaje komórce unikatowy, dyskoidalny kształt (Steinert, 1981). Synteza filagryny i innych białek

terminalnego różnicowania przebiega w warstwie ziarnistej naskórka. Prekursorem filagryny jest wysokofosforylowany peptyd zwany profilagryną o masie ok. 500 kDa, składający się z 10-12 powtórzeń filagryny. Przemiana profilagryny do filagryny stanowi niezwykle złożony proces. W następstwie działania deaminazy peptydylowej filagryna ulega stopniowej degradacji do małych peptydów, a następnie do wolnych aminokwasów, z których powstają elementy składowe NMF, takie jak: kwas mlekowy, pyrrolidonowy kwas karboksylowy, mocznik, kwas urokainowy (Harding, 2000). Zasadniczą funkcją NMF jest zatrzymanie wody w obrębie korneocytów. Dzięki higroskopijnym właściwością pyrrolidonowego kwasu karboksylowego oraz kwasu mlekowego, NMF pełni rolę bardzo efektywnego humektantu (Cork, 2009).

Proces złuszczenia korneocytów jest procesem ciągłym, regulowanym przez mieszaninę proteaz i ich inhibitorów. Do kluczowych enzymów zaangażowanych w ten proces należy zaliczyć ludzkie peptydazy związane z kalikreina [kallikrein (KLK)-related peptidase], takie jak chymotryptyczny enzym SC (*SC chymotryptic enzyme*, SCCE, KLK7) oraz tryptyczny enzym SC (*SC tryptic enzyme*, SCTE, KLK5) oraz niedawno odkrytą peptydazę 14 (KLK14) (Ekholm, 1998; Borgono, 2007). Enzymy te są obecne w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, należą do rodziny proteaz serynowych, a ich optymalna aktywność zachodzi przy nieznacznie zasadowym pH (Cork, 2009). Chymotryptyczny enzym SC uczestniczy w hydrolizie korneodesmozyny oraz dezmozokoliny 1, podczas gdy SCTE oraz KLK5 dodatkowo rozszczepiają desmogleinę 1. Funkcja każdej z peptydaz jest ściśle kontrolowana, a szczególną rolę w tym zakresie odgrywa inhibitor proteazy serynowej (*lymphoepithelial Kazal-type 5 serine protease inhibitor*, LEKTI), kodowany przez gen SPINK5 (Deraison, 2007, Borgono, 2007). Czynność LEKTI podlega ścisłym regulacjom w zależności od pH. Przy pH neutralnym LEKTI wywiera hamujący efekt na KLK7 oraz KLK5 (Deraison, 2007).

Istotne znaczenie w funkcjonowaniu bariery naskórkowej, a w szczególności w utrzymaniu jej właściwej aktywności enzymatycznej, odgrywa prawidłowy gradient pH. Przeciętna wartość pH na powierzchni skóry w okolicy zgięciowej przedramienia wynosi 5,4-5,9 i jest regulowana m.in. przez metabolity drobnoustrojów, wolne kwasy tłuszczowe, produkty gruczołów ekrynowych, ale także przy udziale NMF (Braun-Falco, 1986; Elias, 2002). Nawet nieznaczna zmiana pH, istotnie wpływa na zmiany aktywności enzymów. Przykładowo spadek pH z 7,5 do 5,5 obniża aktywność KLK7

o 50%, a zasadowe pH zmniejsza funkcję enzymów zaangażowanych w przemiany lipidowe, w tym β -glukocerebrozydazy oraz sfingomielinazy (Ekholm, 2000).

1.3.2 Najnowsze dane dotyczące defektu bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry.

Pierwsze doniesienia wskazujące na problem zaburzeń struktury i funkcji bariery naskórkowej jako pierwotnego zjawiska inicjującego AZS pochodzą z 1999r. Elias i Taieb przedstawili koncepcję określoną *'outside-inside hypothesis'*, w której zaburzenia bariery doprowadzają do zwiększonej penetracji alergenów przez skórę i sprzyjają wzmożonej odpowiedzi immunologicznej z udziałem lokalnych komórek (Elias, 1999; Silny 2010).

Defekt bariery naskórkowej w AZS jest następstwem działania różnorodnych czynników, w tym nieprawidłowego procesu różnicowania keranocytów, zaburzeń w zakresie lipidów naskórkowych i homeostazy SC (Elias, 2008; Denby, 2010). W zakresie skóry zajętej chorobowo wykazano zwiększenie TEWL, ale co ciekawe, zjawisko to, chociaż w mniejszym stopniu, dotyczyło także skóry niezmienionej chorobowo (Cork, 2009). Stanowi to dowód na to, że cała skóra w AZS wykazuje defekt bariery naskórkowej.

Tak jak wspomniano wcześniej, szczególne znaczenie w nieprawidłowym funkcjonowaniu bariery naskórkowej odgrywają zaburzenia wrodzone, dotyczące białek strukturalnych oraz proteaz i ich inhibitorów. Najważniejsze z odkryć dotyczy genu profilagryny, zlokalizowanego w obrębie grupy genów EDC, znajdujących się na chromosomie 1q21 (Boguniewicz, 2011). Pierwsze badanie sugerujące związek mutacji genu filagryny ze schorzeniem dermatologicznym pochodzi z 2006 r. Smith i wsp. zidentyfikowali mutację nonsensowną R510X w obrębie genu filagryny w grupie rodzin z rybią łuską zwykłą (Smith, 2006). Jednocześnie stwierdzono częstsze występowanie AZS w rodzinach obciążonych rybią łuską. Dalsze prace doprowadziły do zidentyfikowania 2 mutacji w zakresie genu filagryny (R510X oraz 2282del4), których efektem jest całkowita utrata funkcjonalnego produktu (Palmer, 2006). Weidinger i wsp. przeprowadzili badania w populacji 3099 dzieci niemieckich, dotyczące występowania poza mutacją R501X i 2282del4, również innych mutacji (R2447X oraz S3247X) i wykazali, że ich obecność zwiększa nawet ponad 3-krotnie prawdopodobieństwo rozwoju objawów AZS (Weidinger, 2008).

Przeprowadzono wiele kolejnych analiz potwierdzających zależność pomiędzy AZS a mutacją genu filagryny i wykryto przynajmniej 20 różnych mutacji w omawianym genie w populacjach europejskich i 17 w azjatyckich (Cork, 2009). Szacuje się, że mutacja ta może dotyczyć 15% chorych na AZS, a jej częstość zwiększa się nawet do 50% w przypadku AZS o ciężkim przebiegu (Brown, 2009). Dodatkowo sugeruje się, że omawiane mutacje wiążą się z wczesnym początkiem choroby i obecnością podwyższonego poziomu IgE (Greisenegger, 2010). Ponadto doprowadzają one do zmniejszenia ilości białka niezbędnego w utrzymaniu prawidłowego kształtu korneocytów i zaburzenia organizacji blaszek lipidowych. Wykazano związek mutacji genu filagryny z występowaniem suchej, łuszczącej się i nadwrażliwej skóry (Sergeant, 2009). Nemoto-Hasebe i wsp. przedstawili powiązanie pomiędzy omawianą mutacją a stopniem nasilenia zmian skórnych i upośledzeniem bariery naskórkowej (Nemoto-Hasebe, 2009). Z drugiej strony badanie przeprowadzone w populacji francuskiej nie potwierdziło zależności pomiędzy mutacją filagryny a wskaźnikiem SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*) oraz TEWL (Hubiche, 2007). Nie wykazano ponadto związku pomiędzy występowaniem mutacji filagryny a obniżonym poziomem ceramidów (Cork, 2009). Ostatnie badania ujawniły natomiast, że chorzy na AZS z mutacją omawianego białka mają podwyższone pH skóry, co może skutkować zwiększoną aktywnością proteaz serynowych i nadmiernym złuszczeniem, a z drugiej strony może doprowadzić do zahamowania czynności enzymów lipidowych (Hachem, 2003; Hachem, 2005).

Do innych istotnych genetycznych zaburzeń związanych z upośledzeniem bariery naskórkowej należy mutacja w obrębie genu SPINK5, kodującego LEKTI (Walley, 2001; Weidinger, 2008). Od lat znane jest powiązanie tej mutacji z rozwojem zespołu Nethertona, autosomalnie recesywnej choroby skóry charakteryzującej się znacznym zaburzeniem bariery naskórkowej. W zespole Nethertona mutacja genu SPINK5 dotyczy obu jego alleli, natomiast u chorych na AZS mamy do czynienia z polimorfizmem w obrębie tego genu (Sprecher, 2001; Kato, 2003). Zatem w AZS sugerowane zaburzenia, chociaż mają podobny charakter jak w zespole Nethertona, są słabiej wyrażone i polegają przede wszystkim na dysregulacji funkcji proteaz serynowych, szczególnie KLK5 i KLK7 (Cork, 2009). Nadmierna aktywność proteaz SC doprowadza do pobudzenia aktywowanego receptora proteaz 2 na keratynocytach (*protease-activated receptor 2*, PAR2) zaangażowanego

w utrzymanie homeostazy bariery naskórkowej i regulowanie procesu odnowy SC (Danby, 2010). Badania dotyczące udziału polimorfizmu genu SPINK5 w mechanizmie AZS nie są jednoznaczne i nie zostały potwierdzone przez badaczy w innych badaniach (Cork, 2009).

Chociaż omawiane zaburzenia genetyczne stanowią niezwykle interesującą i ciągle rozwijającą się dziedzinę związaną z etiopatogenezą AZS, w szczególności w odniesieniu do zaburzeń bariery naskórkowej, to należy dodać, że niewątpliwie potrzebne są dalsze szczegółowe badania w tym zakresie na większej liczbie chorych. Pomimo wielu prac poświęconych mutacjom w genie filagryny, uważa się, że nawet 40% nosicieli tych mutacji nigdy nie rozwinię pełnoobjawowego AZS (O'Regan, 2008).

Poza elementami białkowymi, istotną rolę w utrzymaniu homeostazy SC, tak jak wspomniano wcześniej, odgrywają składniki tłuszczowe. U chorych na AZS zarówno skóra zmieniona chorobowo, jak i wolna od zmian chorobowych charakteryzuje się obniżeniem całkowitej puli lipidów naskórkowych (Proksch, 2008). Analiza ich zawartości w skórze chorych na AZS wykazała obniżenie wszystkich składowych tłuszczowych, w szczególności ceramidów. Wykazano deficyt ceramidu 1 oraz 3 oraz statystycznie wyższe zawartości cholesterolu w skórze chorych na AZS w porównaniu do skóry osób zdrowych (Sugarman, 2008). Co więcej, ujawniono zależność pomiędzy zawartością ceramidu 3 a stopniem TEWL oraz suchością skóry (Di Nardo, 1998). Niedobór ceramidów tłumaczy się częściowo zwiększoną aktywnością deacylazy sfingomielinowej, która degradowuje prekursor ceramidów (Hara, 2000). Wydaje się, że zaburzenie funkcji tego enzymu może przyczynić się również do zwiększonej podatności na skórne zakażenia bakteryjne, bowiem jak wykazano sfingozyna, metabolit ceramidu, posiada aktywność przeciwbakteryjną (Arikawa, 2002). Dodatkowo wykazano zaburzenia w zakresie puli kwasów tłuszczowych, w tym w szczególności dotyczące wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Ujawniono zmniejszenie zawartości kwasów omega-6 i zwiększenie jednonasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas oleinowy, który wywiera negatywny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej (Danby, 2010).

W uszkodzeniu bariery naskórkowej uczestniczą ponadto czynniki środowiskowe, do których należy zaliczyć mycie skóry twardą wodą przy pomocy mydeł oraz innych detergentów oraz obecność różnych patogenów na powierzchni skóry. Jak wiadomo, detergenty w postaci surfaktantów uszkadzają płaszcz lipidowy

i zwiększają pH SC (Mücke, 1993). Ponadto niekorzystny wpływ mogą wywierać również miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (mGKS) (Cork, 2009). Wykazano, że przedłużone stosowanie mGKS przyczynia się do zcieńczenia naskórka (nawet o 70%), promuje zwiększoną aktywność proteaz serynowych, uszkadza geny zaangażowane w proces różnicowania oraz zmniejsza zawartość lipidów (Sheu, 1997; Cork, 2009). *S.aureus*, roztocze kurzu domowego, karaluch oraz świerzbowiec ludzki produkują alergeny o aktywności proteazowej, doprowadzając do degradacji połączeń pomiędzy korneocytami, rozkładu filagryny oraz pobudzenia PAR2 (Cork, 2009). Szczególne znaczenie w tym aspekcie przypisuje się proteazom serynowym i cysteinowym pochodzącym z roztoczy kurzu domowego, zaostrzających przebieg AZS (Yasueda, 1993).

Dowodu na obecność defektu bariery naskórkowej w AZS dostarcza obserwacja skóry wolnej od zmian chorobowych, która jest również sucha, skłonna do podrażnień, charakteryzuje się zwiększonym TEWL i podwyższonym pH (Proksch, 2009). Natomiast obecność w jej obrębie nacieku z limfocytów Th2, hiperkeratozy, naskórkowej hiperplazji oraz receptorów o wysokim powinowactwie do IgE, o czym pisano powyżej, wskazuje na istnienie subklinicznego stanu zapalnego i gotowości do rozwoju pełnoobjawowego AZS (Danby, 2010).

1.4 Diagnostyka atopowego zapalenia skóry.

Diagnoza AZS opiera się przede wszystkim na pozyskaniu danych z wywiadu lekarskiego oraz szczegółowym badaniu przedmiotowym. Od wielu lat zastosowanie znajdują kryteria Hanifina i Rajki. Dla rozpoznania AZS muszą być spełnione co najmniej 3 większe oraz 3 mniejsze kryteria (Gliński, 2004). Istotne znaczenie ma poznanie rodzaju uczulającego alergenu, zatem diagnostyka alergologiczna stanowi w tym zakresie podstawową metodę. Polega ona na wykonaniu testów punktowych (STP) z alergenami powietrzno pochodnymi oraz pokarmowymi, oznaczeniu całkowitego stężenia IgE (cIgE) oraz antygenowo swoistych IgE (asIgE). Dodatkowo zastosowanie znajdują atopowe testy płatkowe (*atopy patch tests*, APT), naskórkowe testy płatkowe (NTP) oraz skórne natychmiastowe ekspozycyjne testy pokarmowe (*skin application food tests*) (Silny, 2010).

Badanie biopsji skóry w celu rozpoznania AZS wykonuje się rzadko, najczęściej celem wykluczenia innych chorób. Obraz histopatologiczny skóry zmienionej chorobowo w okresie zmian ostrych i przewlekłych w AZS nie wykazuje cech specyficznych i przypomina alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Silny, 1999). Badanie mikroskopowe w ostrym stanie zapalnym wykazuje zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy kolczystej naskórka oraz nacieki z komórek jednojądrzastych w przestrzeniach okołonaczyniowych skóry właściwej złożone głównie z limfocytów CD4. Obecność markera CD45RO na ich powierzchni świadczy o wcześniejszym kontakcie z antygenem lub alergenem, a ekspresja CLA warunkuje ich skórne zasiedlanie. Uwidocznilić ponadto można komórki prezentujące antygen związane z cząsteczką IgE, eozynofile, a także mastocyty w różnych stadiach degranulacji (Burgdorf, 2010; Bieber, 2010).

W przewlekłym stanie widujemy głównie odczynowe zmiany w obrębie naskórka w postaci hiperkeratozy, wydłużenia brodawek oraz nieznaczną spongiozę. W nacieku zapalnym dominują makrofagi, obecne są też limfocyty T (choć w mniejszej liczbie niż w zmianach ostrych), komórki Langerhansa oraz zdegranulowane mastocyty. Można zaobserwować włóknienie górnej warstwy skóry właściwej (Bruynzeel-Koomen C, 1986; Silny, 1999; Silny, 2010).

W AZS również skóra wolna od zmian chorobowych wykazuje cechy niewielkiego stanu zapalnego w badaniu histopatologicznym. Widoczne są, chociaż w mniejszym stopniu w porównaniu do skóry zmienionej zapalnie, okołonaczyniowe nacieki złożone głównie z limfocytów Th2, a także obecne są komórki Langerhansa związane z IgE (Silny, 2010).

1.5 Leczenie atopowe zapalenia skóry.

Terapia AZS ma charakter przewlekły, wymagający ścisłej i systematycznej współpracy lekarza i pacjenta. Jej rodzaj uzależniony jest od wieku chorego, stopnia nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz lokalizacji wykwitów. Podstawowe postępowanie obejmuje prawidłową pielęgnację skóry zarówno w okresie remisji, jak i zaostrzenia procesu chorobowego oraz aktywne leczenie w momencie pogorszenia zmian skórnych. Istotne znaczenie w procesie leczniczym odgrywa również edukacja pacjenta i jego rodziny (realizowana np. w ramach tzw. szkół atopii), a także

właściwa profilaktyka, polegająca na eliminacji uczulającego alergenu oraz unikaniu czynników drażniących (Silny, 2010).

1.5.1. Leczenie miejscowe.

Według najnowszych danych jedną z podstawowych metod postępowania w AZS są właściwe zabiegi pielęgnacyjne, prowadzone z użyciem preparatów nawilżająco-natłuszczających, zwanych emolientami (Czarnecka-Operacz, 2006). Dzięki obecności składników wiążących wodę, a także wskutek działania okluzyjnego, emolienty wykazują działanie wielokierunkowe, wywierając efekt na wszystkie aspekty związane z suchą skórą w AZS. Hamują nadmierny TEWL, wykazują efekt przeciwzapalny i dostarczają składników tłuszczowych, niezbędnych do odbudowy bariery naskórkowej (Placek, 1999; Loden 2003). Regularne i systematyczne stosowanie emolientów pozwalające na odtworzenie integralności i ciągłości SC naskórka, polega na kilkakrotnej aplikacji preparatów w ciągu doby. Najnowsze rekomendacje zalecają stosowanie emolientów przynajmniej trzy razy dziennie, a nawet częściej, gdyż maksymalny czas ich działania wynosi 6 godz. (Silny, 2010). Uważa się ponadto, że emolienty powinny być stosowane zarówno w okresie remisji, jak i zaostrzenia stanu zapalnego, gdyż jak zauważono przyczyniają się one do szybszego ustępowania zmian skórnych i pozwalają na ograniczenie konieczności stosowania preparatów steroidowych (Lucky, 1997).

W terapii miejscowej powszechnie wykorzystuje się dwie grupy leków o działaniu przeciwzapalnym: mGKS oraz inhibitory kalcyneuryny (MIK). W zależności od wskazań, należy rozważyć zastosowanie miejscowej terapii z użyciem preparatów przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych (Bieber, 2010; Silny, 2010).

Miejscowe glikokortykosteroidy wykorzystywane są głównie do leczenia zaostrzenia w przebiegu AZS. Wykazują one działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne. Wpływając na układ immunologiczny doprowadzają do zmniejszenia ekspresji cząstek przylegania, ograniczenia napływu komórek zapalnych, zahamowania syntezy cytokin prozapalnych [IL-1, 2, 6, 8, czynnik martwicy nowotworów alfa (*Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- α)] oraz hamowania proliferacji i funkcji mastocytów, a także fibroblastów. Ponadto wywierają efekt obkurczający i uszczelniający małe naczynia krwionośne skóry (Silny, 2003;

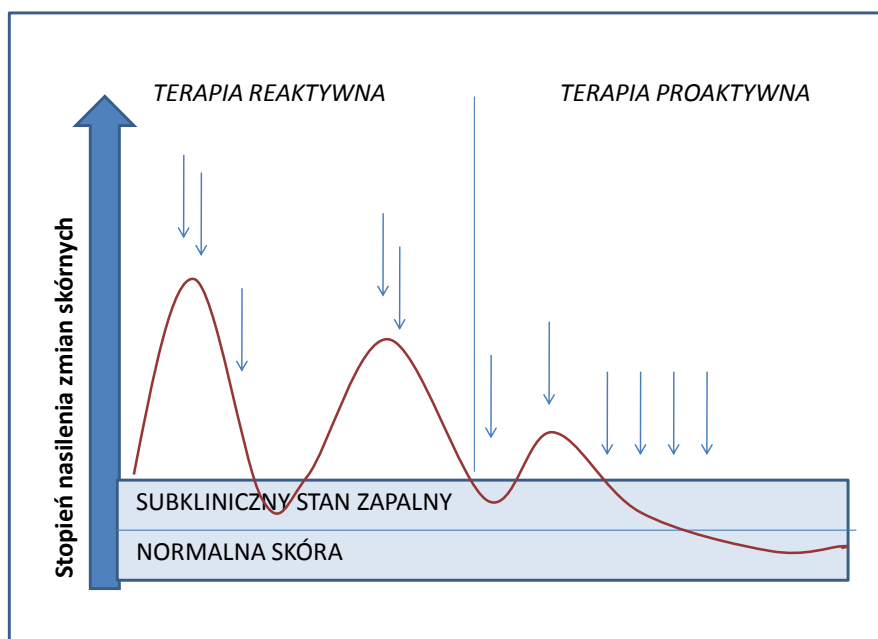
Gliński 2004). Klasyczna terapia z użyciem mGKS to tzw. terapia ciągła, polegająca na codziennym, zwykle dwukrotnym stosowaniu leku. Leki nowej generacji, z powodu przedłużonego czasu działania, pozwalają na jednokrotną aplikację. W celu minimalizacji działań niepożądanych tych leków najnowsze konsensusy w terapii AZS zalecają tzw. terapię przerywaną, która opiera się na stosowaniu leku aktywnego naprzemiennie z substancją obojętną (tzw. bazą). Jednym z wariantów takiej terapii jest aplikacja mGKS przez 3 kolejne dni, następnie bazy przez 3 dni z powtórzeniem całego cyklu. Inną możliwością, preferowaną przez wielu klinicystów, stanowi leczenie weekendowe, polegające na dwudniowym (sobota, niedziela) stosowaniu mGKS i pięciodniowym (w pozostałe dni) preparatu obojętnego (Silny, 2010).

Stosunkowo nową opcję w leczeniu miejscowym stanowią MIK, do których należy pimekrolimus i takrolimus (Silny, 2009). Mechanizm działania MIK polega na hamowaniu aktywacji kalcyneuryny, co w efekcie prowadzi do blokady transkrypcji cytokin prozapalnych produkowanych przez limfocyty Th1 (IL-2, IFN- γ) oraz Th2 (IL-4, IL-10). Omawiany mechanizm dotyczy również komórek tucznych oraz neutrofilii. Natomiast takrolimus wykazuje dodatkowe działanie hamujące na czynność komórek Langerhansa. Preparaty te, w porównaniu do mGKS, nie wpływają na syntezę kolagenu i nie powodują zaników skóry, ani poszerzenia naczyń krwionośnych, stanowiąc tym samym bezpieczną alternatywę w długotrwałym leczeniu zmian skórnych zlokalizowanych na twarzy oraz w fałdach skóry (Werfel, 2009; Silny, 2010). Pimekrolimus zarejestrowany jest w Polsce do stosowania od 2. roku życia (w niektórych krajach od 3. miesiąca życia) i dostępny jest w postaci 1% kremu. W terapii AZS przeznaczony jest do leczenia zmian o klinicznie łagodnym i/lub średnim nasileniu. Stosowany miejscowo w postaci 0,1% kremu posiada aktywność przeciwzapalną porównywalną z 0,05% propionianem klobetazolu (Meingassner, 1997). Takrolimus występuje w postaci maści w dwóch stężeniach: 0,03% przeznaczonej do leczenia dzieci od 2. roku życia oraz 0,1% dla pacjentów powyżej 16. roku życia. Takrolimus z powodu silniejszego działania przeciwzapalnego zalecany jest do stosowania w średnio nasilonym i ciężkim AZS, a jego skuteczność w postaci 0,1% maści jest porównywalna z 0,1% maślanem hydrokortyzonu (Reitamo, 2002).

Najnowsze dane literaturowe dotyczące terapii miejscowej w AZS uwzględniają istnienie zaburzeń budowy i funkcji bariery skórnej zarówno

w obszarach zmienionych chorobowo, jak i nie objętych procesem zapalnym. Nowy sposób postępowania, zwany terapią proaktywną polega na długotrwałej, niskodawkowej i przerywanej terapii z wykorzystaniem miejscowych leków przeciwzapalnych aplikowanych w obrębie ognisk uprzednio zajętych procesem chorobowym (Wollenberg, 2009). Zgodnie z aktualnymi doniesieniami nowa strategia postępowania z użyciem takrolimusu polega na leczeniu początkowym 2 razy dziennie przez 6 tygodni (terapia reaktywna), natomiast w momencie uzyskania klinicznej poprawy, aplikacja leku ma miejsce jedynie 2 razy w tygodniu przez 12 miesięcy (terapia proaktywna) (Wollenberg, 2009). W grupie pacjentów leczonych w ten sposób uzyskano zmniejszenie częstości zaostrzeń i wydłużenie czasu remisji, a także zmniejszenie kosztów leczenia i poprawę jakości życia pacjentów. Schematyczne ujęcie zasad terapii reaktywnej i proaktywnej przedstawiono na rycinie 1 (Bieber, 2010; Polańska, 2011).

Rycina 1. Schemat terapii reaktywnej i proaktywnej w leczeniu atopowego zapalenia skóry.



W związku ze zwiększoną podatnością na infekcje skórne, zastosowanie w leczeniu AZS znajdują również miejscowe leki przeciwdrobnoustrojowe (przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybiczne) (Silny, 2010). Spośród

miejscowych antybiotyków wykorzystuje się erytromycynę, mupirocynę (zwłaszcza w przypadkach nosicielstwa metycylinoopornych szczepów *S. aureus* w jamie nosowej) i kwas fusydowy. Niestety coraz częściej obserwuje się lekooporność na wymienione powyżej substancję (Darsow, 2009; Bieber, 2010). Najnowszym preparatem jest bakteriostatyczna retapamulina do stosowania 2 razy dziennie przez 5 dni. Antybiotyk ten nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi środkami przeciwbakteryjnymi ze względu na odmienny mechanizm działania, który polega na selektywnym hamowaniu syntezy białek bakterii przez łączenie się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego (Yang, 2009; Silny, 2010).

1.5.2. Leczenie ogólne.

W terapii ogólnej AZS rutynowo wykorzystywane są przede wszystkim leki przeciwhistaminowe, natomiast najcięższe przypadki wymagają rozważenia leczenia środkami immunosupresyjnymi. U chorych z współistniejącym nadkażeniem bakteryjnym stosuje się antybiotykoterapię ogólnoustrojową, z kolei rozpoznanie wyprysku opryszczkowego wymaga włączenia leków przeciwwirusowych (acyklowir) (Silny, 2010).

Uzasadnione jest stosowanie zarówno leków przeciwhistaminowych I, jak i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji są wykorzystywane z powodu ich sedatywnego działania szczególnie u chorych z silnymi dolegliwościami świądowymi w godzinach nocnych. Z kolei leki II generacji są prawie pozbawione działania ośrodkowego, natomiast wykazują efekty tzw. pozareceptorowe, przykładowo hamują napływ eozynofiliów w miejsce toczącego się zapalnego procesu alergicznego (Darsow, 2009; Silny, 2010).

Stosowanie ogólnej steroidoterapii jest zarezerwowane dla ciężkich przypadków AZS przebiegających z uogólnionym stanem zapalnym skóry (erytrodemią). Z zastrzeżeniem, że terapia taka powinna być prowadzona możliwie jak najkrócej, ze względu na ryzyko działań niepożądanych i możliwość nawrotu przy próbie odstawienia leku (tzw. *rebound phenomenon*) (Silny, 2010). W najcięższych postaciach AZS, niepoddających się klasycznemu leczeniu miejscowemu i ogólnemu, należy rozważyć leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem cyklosporyny A (CyA), metotreksatu (MTX) czy azatiopryny. Cyklosporyna A należy

do inhibitorów klacynury (podobnie jak takrolimus i pimekrolimus) i może być stosowana w terapii AZS w leczeniu krótko- lub długoterminowym w dawkach 2,5-5 mg/kg masy ciała na dobę. Liczne badania wykazały skuteczność CyA w leczeniu zarówno dorosłych, jak i dzieci. Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego i hamuje syntezę kwasów nukleinowych. Obecnie w AZS zaleca się jego stosowanie tak, jak w przypadku łuszczycy, czyli 1 raz w tygodniu (10-20 mg). Azatiopryna również hamuje syntezę nukleotydów purynowych, działa przeciwzapalnie, jak donoszą inni autorzy, obniża stężenie cIgE. Innym obiecującym lekiem z tej grupy jest mykofenolat mofetilu, silny lek immunosupresyjny wykorzystywany w profilaktyce odrzucania przeszczepów, którego pozytywny efekt obserwowano również u chorych na AZS. Warto dodać, że terapia lekami immunosupresyjnymi wymaga ścisłego monitorowania chorego, przede wszystkim w zakresie funkcji wątroby, nerek, a także morfologii krwi obwodowej (Akhavan, 2008; Bubmann, 2009; Silny, 2010).

Ważną opcją terapeutyczną u chorych na AZS z dobrze udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną jest immunoterapia swoista (Silny, 2010). Polega ona na podawaniu wzrastających dawek alergenów w celu wytworzenia na nie tolerancji. Zgodnie z najnowszymi standardami, uważa się immunoterapię swoistą za metodę leczenia przyczynowego, która ingeruje w podstawowe mechanizmy immunologiczne zaangażowane w rozwój schorzenia atopowego. Chociaż jest to metoda budząca nadal wiele kontrowersji, badania sugerują, że może ona stanowić skuteczną metodę terapii AZS w ściśle określonych przypadkach (przy prawidłowej selekcji chorych, dobrze dobranym składzie szczepionek oraz przy długotrwałym i systematycznym prowadzeniu leczenia) (Czarnecka-Operacz, 2006; Silny, 2006; Jutel, 2011).

Stosunkowo nowe narzędzie terapeutyczne w AZS stanowią leki biologiczne. U chorych na AZS wykazano skuteczność omalizumabu, będącego humanizowanym przeciwciałem monoklinalnym IgG1, blokującym połączenie IgE z receptorami na komórkach tucznych i bazofilach. Lek ten jest zarejestrowany w Europie do leczenia chorych na przewlekłą ciężką astmę o podłożu alergicznym, natomiast jeśli chodzi o AZS brakuje jednoznacznych danych np. w odniesieniu do dawki leku (Kathen, 2005; Lane, 2006). Istnieją również pojedyncze doniesienia na temat zastosowania infliximabu, czyli przeciwciała monoklinalnego IgG1 wiążącego się zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą TNF- α (Akhavan, 2008; Bubmann, 2009).

1.5.3. Fototerapia

Atopowe zapalenie skóry, podobnie jak łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry oraz bielactwo, należy do chorób skóry dobrze reagujących na naturalne, jak i sztuczne źródła światła. Od wielu lat światłolecznictwo odgrywa istotną rolę w terapii AZS, zarówno w leczeniu form ostrych, jak i przewlekłych tego schorzenia (Silny, 2010). Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z lat 70. ubiegłego stulecia, kiedy Morison i wsp. opublikowali wyniki wskazujące na pozytywny efekt zastosowanej fotochemioterapii, czyli naświetlań promieniami UVA w połączeniu z doustnym stosowaniem środków uwrażliwiających na działanie światła (psoralenów, PUVA) (Morison, 1978). Chociaż od tego okresu opublikowano wiele badań na temat światłolecznictwa w AZS z zastosowaniem różnych długości fal, to nadal dysponujemy zaledwie kilkoma randomizowanymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi. Brakuje wytycznych na temat dawki i czasu naświetlań, a wybór optymalnej formy terapii, stanowi niejednokrotnie trudny problem dla klinicysty. Obecnie wykorzystywane są różne formy fototerapii, w tym promieniowanie UVA, UVB, UVA/UVB, jak i PUVA-terapia. Z nowszych metod światłolecznictwa należy wymienić wąskozakresowe UVB oraz UVA1, a także fotoferezę zewnątrzustrojową (*extracorporeal photopheresis*, ECP). Dodatkowo zastosowanie znajduje najstarsza forma światłolecznictwa: heliofotosensytywizacja oraz balneoterapia, zwłaszcza nad Morzem Martwym (Meduri, 2007; Gambichler, 2009).

Mechanizm działania fototerapii w AZS jest związany z efektem immunomodulacyjnym, jak i przeciwdrobnoustrojowym w odniesieniu do *S. aureus* (Scheinfeld, 2003). Efekty terapeutyczne naświetlań UVB obserwujemy głównie w naskórku, natomiast UVA również w skórze właściwej (York, 2010). UVB podnosi stężenie IL-10, TNF- α , powoduje transformację trans-cis kwasu urokainowego i wywiera efekt immunosupresyjny poprzez zmniejszenie aktywności komórek Langerhansa. Natomiast UVA1 wywiera hamujący wpływ na TNF- α oraz na cząstki adhezyjne (*Intercellular Adhesion Molecule 1*, ICAM-1), a także doprowadza do inaktywacji komórek Langerhansa (Beissert, 2002; York, 2010). Unikalny mechanizm promieniowania UVA1 jest związany dodatkowo z wywoływaniem apoptozy limfocytów T, B oraz niedojrzałych mastocytów na drodze dwóch mechanizmów. Jeden z nich opiera się na produkcji anionów nadtlenkowych, które wywołują uszkodzenie błony komórkowej mitochondriów z uwolnieniem cytochromu c. Drugi

jest związany z działaniem aktywnych cząstek tlenu, które doprowadzają do depolaryzacji błony komórkowej mitochondriów. W odróżnieniu od innych postaci promieniowania ultrafioletowego, UVA1 wywołuje natychmiastową bezpośrednią śmierć komórki (*pre-programmed cell death*), która nie wymaga syntezy białek, takich jak p53 (York, 2010). Dodatkowy efekt terapeutyczny tego widma promieniowania wykorzystywany w leczeniu chorób z kręgu twardziny wiąże się z jego wpływem na enzym kolagenazę (metaloproteinazę-1) (Suh, 2010).

Lampy emitujące promieniowanie UVA w zakresie 340-400 nm zostały skonstruowane w 1981 r. przez Mutzhasa i wsp. Natomiast pierwsze doniesienia na temat wykorzystania promieniowania UVA1 w terapii AZS pochodzą z 1992 r. Krutmann i wsp. zastosowali wysokie dawki promieniowania UVA1 130 J/cm² (70 mW/s) u 15 chorych z zaostrzeniem AZS i wykazali wysoką skuteczność tego promieniowania w zmniejszaniu stopnia nasilenia zmian skórnych. Dodatkowo u chorych objętych badaniem zanotowano obniżenie ECP (Krutmann, 1992). Kolejne badanie z tego ośrodka dotyczyło porównania naświetlań UVA1 z ówczesnym standardem światłolecznictwa, jakim było leczenie UVA/UVB i ujawniło znaczną przewagę pierwszej z wymienionych form fototerapii (Krutmann, 1992). W 1999 r. potwierdzono wcześniejsze dane na temat wyższości UVA1. Analizie poddano 53 pacjentów z ciężkim, ostrym AZS, których randomizowano do trzech grup. Jedna z grup była leczona wysokimi dawkami UVA1 (n=20), druga jedynie mGKS (fluocortolon) (n=17), natomiast trzecia była naświetlana promieniowaniem UVB (n=16). Po 10 dniach zaobserwowano poprawę kliniczną w każdej z analizowanych grup, natomiast w przypadku chorych leczonych UVA1 i z użyciem mGKS poprawa ta była istotnie wyższa w porównaniu do terapii UVB (Krutmann, 1998).

Kolejne badania porównywały skuteczność różnych dawek promieniowania UVA1. UVA1 fototerapia może być bowiem zastosowana w dawkach wysokich (80-130 J/cm²), średnich (40-80 J/cm²) lub niskich (20-40 J/cm²) (York, 2010). W literaturze istnieją jednak rozbieżności w odniesieniu do dawki promieniowania UVA1, jedni badacze twierdzą, że średniodawkowa fototerapia UVA1 stanowi optymalny wybór (ponieważ średnie dawki UVA1 są tak samo efektywne, jak wysokie i wiążą się z niższą całkowitą ekspozycją na promieniowanie UV) inni, że wymagane są dawki wyższe (Meduri, 2007). Dodatkowo dane literaturowe wskazują, że maksymalna odpowiedź terapeutyczna ma miejsce zwykle w 2 tygodniu

naświetlań (po około 10 naświetlaniach) i utrzymuje się przeciętnie ok. 2-3 miesięcy (Meduri, 2007).

Dotychczasowe badania sugerują zastosowanie fototerapii UVA1 w leczeniu zaostrzenia AZS, w przypadkach, w których oczekuje się szybkiej poprawy stanu dermatologicznego (Silny, 2010; York, 2010). Z kolei w leczeniu podtrzymującym AZS zastosowanie znajduje UVB-terapia, szczególnie wąskozakresowa 311 nm (nbUVB) (Meduri, 2007).

1.6 Ultrasonografia skóry.

1.6.1. Informacje wstępne.

Pojęcie ultradźwięków odnosi się do fal dźwiękowych o częstotliwości niesłyszalnej dla ludzkiego ucha, czyli o częstotliwości powyżej 20 kHz. Za twórców fenomenu jakim są ultradźwięki, uważa się dwóch zoologów włoskich Spallanzaniniego i Lazzaro, którzy w 1794 r. wykazali, że nietoperze posługują się dźwiękami o wysokich częstotliwościach w celu określenia położenia przeszkód, co współcześnie nazywamy echolokacją. Innym znamienym odkryciem związanym z ultrasonografią, stanowiącym podwaliny nowoczesnej diagnostyki było opisanie w 1881 r. przez francuskich braci Curie efektu pizoelektrycznego, dotyczącego zjawiska fizycznego polegającego na mechanicznej deformacji kryształu pod wpływem zewnętrznego pola elektrycznego (zjawisko piezoelektryczne odwrotne) (Altmeyer, 1992).

Pierwsze systemy medyczne wykorzystujące ultradźwięki zawdzięczamy urządzeniom sonarowym wykorzystywanym w II wojnie światowej, natomiast w 1950 r. po raz pierwszy wykorzystano tę długość fali dla celów medycznych. Pionierskie próby zastosowania tej metody w dermatologii związane były z pomiarem grubości skóry i wykorzystywały urządzenia emitujące fale o częstotliwości 15 MHz. Miało to miejsce w 1979r. Pierwsze 20 MHz urządzenie ultrasonograficzne było dostępne komercyjnie w 1987 r. (Alexander, 1979; Rallan, 2003).

Jak wiadomo, obecnie ultrasonografia stanowi powszechną metodę diagnostyczną wykorzystywaną w wielu dziedzinach medycyny. Do jej podstawowych zalet należy obrazowanie w czasie rzeczywistym, możliwość pomiarów

morfologicznych, jak i fizjologicznych, względnie niskie koszty, a także bezpieczeństwo, związane z wykorzystaniem niejonizującego nośnika informacji. Obecnie wykorzystywane ultrasonografy w obrazowaniu tkanek wewnętrznych wykorzystują częstotliwości w zakresie 2-10 MHz. Natomiast, aby móc zobrazować skórę, wymagana jest większa rozdzielczość urządzenia, która może być osiągnięta przy zastosowaniu wyższych częstotliwości. W dermatologii wykorzystywane są zatem fale >15 MHz, co nosi nazwę ultrasonografii wysokiej częstotliwości (*high frequency ultrasonography*, HF-USG) (Rallan, 2003). Niemniej zastosowanie mają również częstotliwości w zakresie 7,5-10 MHz, szczególnie w ocenie węzłów chłonnych czy tkanki podskórnej (Polańska, 2011).

1.6.2. Podstawy fizyczne.

Fale ultradźwiękowe, czyli mechanicznie rozchodzące się zaburzenia ośrodka, są generowane przez niewielki kryształ pizoelektryczny pod wpływem zmiennego pola elektrycznego. Pierwsze przetworniki były zbudowane z kwarcu, do produkcji nowszych wykorzystuje się siarczan litu, ceramikę oraz plastyczne polimery (Jasaitiene, 2010). Dzięki właściwościom nowych materiałów pizoelektrycznych możliwe jest generowanie wysokich częstotliwości, wykorzystywanych w obrazowaniu skóry. Proces transmisji podłużnych fal ultradźwiękowych w medium takim jak woda, powietrze, tkanki miękkie, czy kość jest zależny od ich właściwości akustycznych, czyli gęstości i elastyczności ośrodka (impedancji akustycznej). Zatem obraz ultrasonograficzny odzwierciedla zróżnicowanie impedancji akustycznej ośrodka, w którym ma miejsce propagacja fali ultradźwiękowej (Jasaitiene, 2010).

Ultrasonograf w uproszczeniu składa się z głowicy ultrasonograficznej (zawierającej przetwornik) oraz systemu umożliwiającego przetworzenie i wizualizację danych. Głowica emituje ultradźwięki, które docierają do tkanki, gdzie rozchodząc się podlegają różnym zjawiskom. Na granicy dwóch ośrodków o różnej oporności akustycznej ma miejsce odbicie fali. Część fali odbitej powraca do nadajnika, w którym zostaje przetworzona na impuls elektryczny. To właśnie zjawisko odbicia fali (efekt echa), odgrywa zasadniczą rolę w obrazowaniu USG (Jemec, 2000).

Prędkość ultradźwięków w ludzkiej skórze mieści się w granicach od 1498 do 1710 m/s, przy czym powszechnie przyjmuje się, że wynosi ona 1580 m/s. Wiadomo, że maleje, kiedy wzrasta zawartość wody w tkance, a rośnie, kiedy zwiększa się ilość kolagenu (Jasaitiene, 2010).

Rozdzielczość zwyczajowo definiujemy jako odwrotność najmniejszej odległości, przy której dwa punkty widoczne są jako oddzielne. W ultrasonografii możemy wyróżnić rozdzielczość osiową (radialną) oraz boczną (Altmayer, 1992). Rozdzielczość osiowa jest wyznaczana w kierunku rozchodzenia się fali ultradźwiękowej. Natomiast rozdzielczość boczna jest mierzona prostopadle do kierunku propagacji fali i pozwala na rozróżnienie dwóch punktów leżących w równej odległości osiowej od przetwornika. Rozdzielczość osiowa zależy od długości fali, a im krótsze fale tym lepsza rozdzielczość (Jasaitiene, 2010). Związek pomiędzy rozdzielczością osiową a głębokością penetracji ultradźwięków i częstotliwością przedstawiono w tabeli 1 (Jasaitiene, 2010).

Tab. 1. Podstawy fizyczne ultradźwięków - związek pomiędzy rozdzielczością osiową a głębokością penetracji ultradźwięków i częstotliwością.

Częstotliwość (MHz)	Maksymalna penetracja (mm)	Rozdzielczość osiowa (1580 m/s/częstotliwość) (μm)
10	35	158
20	10	79
30	6	53
50	4	32
75	3	21
100	1,5	16

Odstęp czasu pomiędzy emisją i odbiciem fali pozwala skalkulować odległość pomiędzy obiektami odbijającymi fale, podczas gdy ilość odbitej od nich energii charakteryzuje ich echogenność (echogeniczność) (Jemec, 2000). Obie te własności są obiektywnie oceniane dzięki komputerowej analizie obrazu. W powszechnie dostępnych systemach amplitudy ech pojedynczych elementów obrazu (pixeli) są przyporządkowane określonym kolorom w skali od 0 do 255. Zatem obraz ultrasonograficzny przedstawia się jako centra o określonej jasności lub zakodowanym kolorze, a im jaśniejszy obraz na monitorze tym bardziej echogenna struktura.

Wynik badania ultrasonograficznego skóry można przedstawić w postaci prezentacji typu A (A-scan, pomiar w jednym punkcie), typu B (B-scan, obraz dwuwymiarowy, 2D) oraz typu C (obraz 2D na pewnej głębokości równoległy do powierzchni skóry). Prezentacja typu A ujawnia amplitudę fali odbitej w czasie i jest wykorzystywana do pomiaru grubości skóry *in vivo*. W rutynowej diagnostyce najczęściej wykorzystuje się prezentację typu B, która stanowi zbiór wielu linii skanowania przedstawiony w postaci dwóch wymiarów przestrzennych przy udziale skali szarości. Nowoczesne aparaty ultrasonograficzne umożliwiają również trójwymiarową rekonstrukcję obrazu (3D) (Rallan 2003; Jeseitiene, 2010).

Tak jak wspomniano powyżej, od lat 60-tych ubiegłego stulecia HF-USG nieustannie się rozwija, a zasadniczy wkład w jej postęp wnieśli zwłaszcza ośrodki z Danii, Niemiec, czy Japonii (Altmeyer, 1993; Jasaitiene, 2010). Ultrasonografia wysokiej częstotliwości jest metodą obrazowania o wielu wskazaniach w zakresie dermatologii klinicznej, jak i eksperymentalnej. W tabeli 2 przedstawiono możliwe zastosowania 20 MHz ultrasonografii skóry w dermatologii.

Tab. 2.

Możliwe zastosowania HF-USG w dermatologii:
Przedoperacyjna ocena rozmiarów guzów skóry
Ocena i monitorowanie terapii chorób z kręgu twardziny
Ocena i monitorowanie terapii zapalnych chorób skóry
Ocena fotostarzenia skóry
Ocena gojenia ran
Ocena niepożądanych efektów terapii lekami miejscowymi, np.: posteroidea atrofia skóry
Ocena efektów działania kosmetyków, np.: przeciwdziałających cellulitowi

1.6.3. Obraz ultrasonograficzny skóry zdrowej.

W obrazie ultrasonograficznym skóry zdrowej wyróżnić można 3 warstwy (ryc. 2):

- echo wejścia - silnie echogenne pasmo,
- skórę właściwą - warstwa bogata w echa z rozproszonymi odbiciami,
- tkankę podskórną - warstwa o niskiej echogenności z dobrze odbijającymi fale przegrodami.

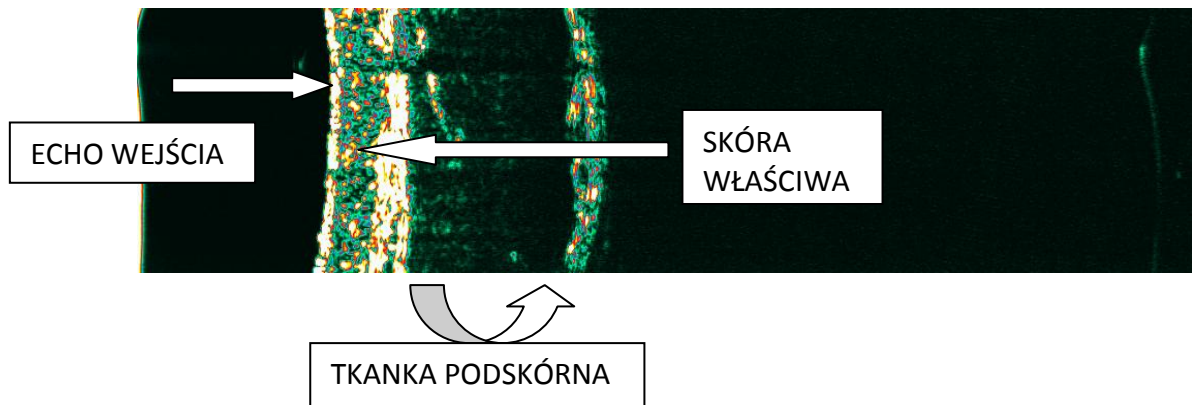
Przy zastosowaniu głowicy 20 MHz niemożliwe jest zobrazowanie poszczególnych warstw naskórka, ani połączenia skórno-naskórkowego, z powodu

zbyt małej rozdzielczości. Według niektórych autorów grubość echa wejścia nie odpowiada grubości naskórka (Jemec, 2000). Zgodnie z obserwacjami części badaczy echo wejścia powstaje jako suma ech pochodzących z SC, pozostałych części naskórka, a także połączenia skórno-naskórkowego. Naskórek (głównie uboga w wodę SC) można jedynie uwidocznic w stanach chorobowych przebiegających z pogrubieniem warstwy rogowej, np. w przebiegu łuszczycy, a także w takich lokalizacjach anatomicznych, jak dłonie i podeszwy (Altmeyer, 1992). Wówczas w obrazie ultrasonograficznym można zaobserwować dodatkowe silne echogenne pasmo mające odpowiadać przejściu pomiędzy słabo uwodnioną warstwą rogową, a bogatymi w wodę żywymi warstwami naskórka (ryc. 3). Zgodnie z dostępnymi doniesieniami literaturowymi, zastosowanie przetworników o dużo wyższych częstotliwościach, np. 100 MHz, pozwala uwidocznic hypoechoogeny naskórek. Badania z użyciem 100 MHz pozostają nadal w sferze eksperymentalnej (Jasaitiene, 2010).

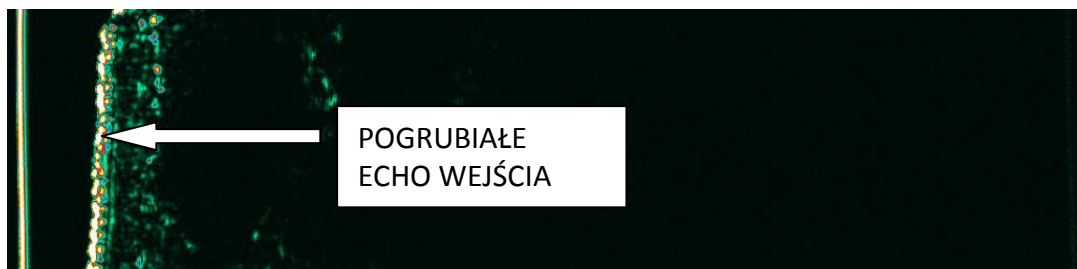
Skóra właściwa wykazuje mniejszą echogenność niż echo wejścia i składa się z wielu ech o różnej intensywności (Jemec, 2000). Uważa się, że całkowita echogenność tej warstwy powstaje jako efekt odbicia wiązki ultradźwiękowej pomiędzy włóknami kolegenowymi, macierzą międzykomórkową i komórkami ją zasiedlającymi. Jeśli chodzi o kolagen, na obraz ultrasonograficzny wpływa nie tylko jego ilość, ale również jego typ, orientacja, jak i rozmiar jego wiązek (Rallan, 2003). Dlatego górne warstwy skóry odpowiadające w obrazie USG warstwie brodawkowatej, mają zazwyczaj mniejszą echogenność niż warstwy głębsze, odpowiadające warstwie siateczkowatej (Altmeyer, 1992).

Tkanka podskórna jest strukturą o niskiej echogenności, stąd granica pomiędzy nią a skórą właściwą jest łatwa do uwidocznienia. Niekiedy można zaobserwować przegrody dzielące tkankę tłuszczową, a w pewnych lokalizacjach anatomicznych, jak na przykład w obrębie skóry nadgarstka, łatwo zobaczyć powięź, natomiast skanując skórę z okolicy nosa niekiedy widoczna jest kość. Średnia głębokość penetracji wiązki ultradźwiękowych dla przetworników 20 MHz wynosi ok. 10-12 mm, dla oceny tkanki podskórnej, bardziej przydatne wydają się głowice o mniejszej częstotliwości rzędu 7,5-10 MHz (Jemec, 2000; Jasaitiene, 2010).

Ryc. 2. Obraz ultrasonograficzny skóry zdrowej w obrębie przedramienia.



Ryc. 3. Obraz ultrasonograficzny dłoni.



2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W ocenie stopnia nasilenia zmian skórnych u chorych na AZS wykorzystywanych jest szereg wskaźników punktowych, takich jak m. in. W-AZS (punktowy wskaźnik nasilenia i rozległości stanu zapalnego u chorych na AZS), EASI (*Eczema Area and Severity Index*) czy SCORAD (Silny, 1999; Hanifin, 2001). Wskaźniki te pozwalają w sposób szczegółowy określić zaawansowanie choroby, jednak jest to stosunkowo czasochłonny proces (Schmitt, 2007). Istnieją pojedyncze doniesienia literaturowe na temat wykorzystania obiektywnych metod, w tym ultrasonografii wysokiej częstotliwości (HF-USG) do oceny AZS i do monitorowania efektów leczenia tej dermatozy (Hoffmann, 1994; Dańczak-Pazdrowska, 2011). Chociaż większość autorów jest zgodna, co do typowych cech ultrasonograficznych obserwowanych w zmianach skórnych chorych na AZS, to nadal brak jest danych co do ich jednoznacznego związku z nasileniem i rozległością zmian skórnych, a także obrazem histopatologicznym oraz stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej.

Celem podjętych badań była zatem:

1. Ocena obrazu ultrasonograficznego (grubości hypoechogenego pasma i całkowitej echogenności) skóry chorych na AZS i ocena przydatności HF-USG do monitorowania terapii AZS z wykorzystaniem 3 schematów terapeutycznych: miejscowych glikokortykosteroidów o średniej i słabej sile działania, miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, fototerapii UVA1.
2. Ocena zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a stopniem nasilenia zmian skórnych wyrażonym za pomocą wskaźników punktowych W-AZS i EASI.
3. Ocena zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej, wyrażonym za pomocą przeznaskórkowej utraty wody (tewametria) i stopnia nawilżenia naskórka (korneometria).
4. Porównanie ultrasonogramu skóry chorych na AZS z obrazem histopatologicznym.

5. Ocena stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej skóry nieobjętej procesem zapalnym z uwzględnieniem oceny ultrasonograficznej, tewametrii, korneometrii, erytrometrii i pomiaru pigmentacji.

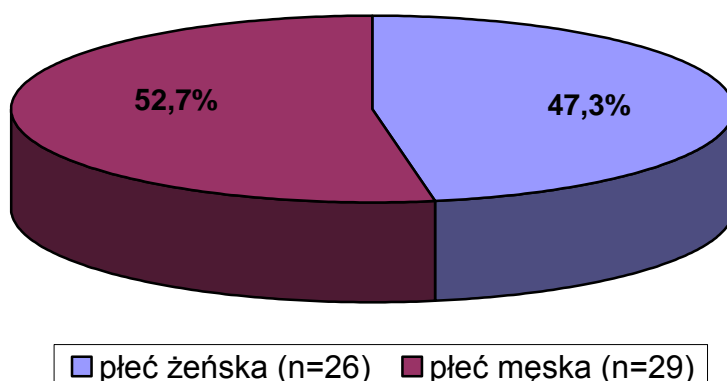
3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1 Materiał

Grupa badana

Badaniu poddano 55 chorych na AZS leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Pacjenci byli w wieku od 8-60 lat, a średnia wieku wynosiła $25,9 \pm 11,8$ lat. W grupie tej znajdowało się 14 dzieci w wieku od 8-18 lat. W badanej populacji chorych kobiety stanowiły 47,3% (26 osób), a mężczyźni 52,7% badanych (29 osób) (ryc.4).

Ryc.4. Płeć badanych chorych na atopowe zapalenie skóry.



Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego podejmowano decyzję, co do rodzaju leczenia. Terapię u każdego chorego na AZS przeprowadzono w oparciu o 1 z 3 wybranych schematów:

1. Terapia klasyczna (nazywana dalej schematem terapeutycznym 1) - realizowana w trakcie pobytu szpitalnego, polegała na aplikowaniu miejscowych glikokortykosteroidów o średniej i słabej sile działania 2 razy dziennie (głównie tłuste kremy z hydrokortyzonem) przez średnio 9 dni [minimum (min.) 6 dni, maksimum (max.) 10 dni], do momentu uzyskania zadowalającej poprawy stanu dermatologicznego, stosowaniu leków przeciwhistaminowych II generacji 2 razy dziennie (cetyryzyna 20 mg) oraz leków przeciwhistaminowych I generacji w iniekcjach dożylnych [2 razy dziennie clemastinum (2mg/2ml)]. U części chorych dodatkowo

zastosowano antybiotyk dożylnie (ceftriakson 2g na dobę) z powodu cech nadkażenia bakteryjnego skóry.

2. Terapia z udziałem miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (nazywana dalej schematem terapeutycznym 2) - realizowana w warunkach ambulatoryjnych, polegała na dwukrotnym w ciągu doby aplikowaniu preparatu takrolimusu 0,1% w maści u chorych powyżej 16 roku życia lub takrolimusu 0,03% w maści u chorych poniżej 16 roku życia przez średnio 24 dni (min. 7 dni, max. 40 dni) do momentu wizyty kontrolnej. Dodatkowo stosowano leki przeciwhistaminowe II generacji 2 razy dziennie.
3. Fototerapia (nazywana dalej schematem terapeutycznym 3) - polegała na naświetlaniu ciała pacjenta 5 dni w tygodniu (z pominięciem soboty i niedzieli) promieniowaniem UVA1 w zakresie 340-400 nm (urządzenie GP-24H, Cosmedico, Medical Systems, Niemcy o natężeniu 115 mW/cm²). Łącznie wykonano 20 zabiegów.

Leczenie uzupełniające w każdym schemacie stanowiła prawidłowa pielęgnacja skóry, w tym stosowanie preparatów nawilżająco-natłuszczających aplikowanych na całą skórę chorego przynajmniej 2 razy dziennie, za wyjątkiem obszarów z obecnością ostro zapalnych zmian skórnych i z cechami zliszajcowacenia.

Leczenie klasyczne zastosowano u 20 pacjentów spośród 55 zakwalifikowanych do grupy badanej (36,4%), u 25 chorych (45,5%) włączono terapię przeciwzapalną z wykorzystaniem MIK, natomiast 10 chorych (18,2%) poddano fototerapii UVA1.

Średnia wieku w podgrupie chorych na AZS leczonych terapią klasyczną wynosiła $22,5 \pm 9,7$ lat (min. 9; max. 44 lata), w tym kobiety stanowiły 30% (6 osób), a mężczyźni 70 % badanych (14 osób). W podgrupie chorych leczonych MIK średnia wieku wynosiła $25 \pm 12,7$ lata (min. 8; max. 57 lat). Sześćdziesiąt procent chorych (15 osób) było płci żeńskiej, natomiast 40% było płci męskiej (10 osób). W przypadku chorych poddanych fototerapii UVA1 średnia wieku wynosiła $33 \pm 11,4$ lat (min. 20; max. 60 lat), a odsetek kobiet i mężczyzn w tej podgrupie był równy (po 50%).

Czas trwania terapii u każdego chorego był uzależniony od rodzaju zastosowanego schematu leczniczego. W przypadku terapii klasycznej, prowadzonej w warunkach szpitalnych, czas ten najczęściej wiązał się z uzyskaniem

zadowalającej poprawy stanu klinicznego i powtórnej oceny dokonywano w dniu zwolnienia chorego do domu. W odniesieniu do chorych leczonych za pomocą MIK oceny efektów terapii dokonywano najczęściej w momencie wizyty kontrolnej w Poradni Przyklinicznej, w terminie uzależnionym od poprawy stanu dermatologicznego pacjenta. U chorych poddanych fototerapii UVA1 ocena rozległości i nasilenia zmian chorobowych była dokonywana po przebyciu cyklu naświetlań (niezależnie od ich ostatecznego efektu, po łącznie 20 naświetlaniach prowadzonych codziennie z przerwą weekendową). U niektórych chorych nie uzyskano zadowalającej poprawy po zastosowaniu odpowiednich schematów terapeutycznych, a kontrolę przeprowadzono na etapie odstawienia leczenia. W odniesieniu do badań kontrolnych umownie posługiwano się terminem po zakończeniu terapii / leczenia.

Grupy kontrolne

Do badań wybrano 2 grupy kontrolne. Pierwsza grupa kontrolna (**grupa kontrolna A**) składała się z 13 chorych z rozpoznaniem chorób skóry, w przypadku których w badaniu ultrasonograficznym skóry można uwidocznic cechy ultrasonograficzne zbliżone do obserwowanych u chorych na AZS, w tym głównie obecność hypoechogenego pasma:

1. Cztery osoby z ziarniniakiem grzybiastym. Chorzy ci leczeni byli fototerapią UVA1.
2. Sześć osób z łuszczycą plackowatą: 2 chorych leczonych lekami biologicznymi, 4 pacjentów terapią miejscową z zastosowaniem cygnoliny oraz 5% maści salicylowej.
3. Trzy osoby z wypryskiem rozsianym, którzy leczeni byli mGKS o średniej mocy.

Średnia wieku w podgrupie kontrolnej A wyniosła $53,2 \pm 11,3$ lat, 31% badanych stanowiły kobiety, a 69% mężczyźni. W podgrupie chorych z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego (wszyscy chorzy byli w stadium Ib według TNM) średnia wieku wyniosła $61,2 \pm 8,4$ lat, w tym była 1 kobieta i 3 mężczyzn. W podgrupie z łuszczycą plackowatą średnia wieku wyniosła $39,6 \pm 12,7$ lat i wszyscy badani to mężczyźni. Podgrupę z wypryskiem rozsianym stanowiły 3 kobiety o średniej wieku $56,7 \pm 2,9$ lat.

Druga grupa kontrolna (**grupa kontrolna B**) składała się z 15 zdrowych ochotników [4 osoby płci męskiej (26%) i 11 osób płci żeńskiej (74%)] w wieku 18-39 lat (średnia $31 \pm 5,2$ lat), nie chorujących na choroby przewlekłe oraz nie wykazujących żadnych objawów chorób alergicznych.

Z badań, zarówno z grupy badanej, jak i grup kontrolnych, wykluczono osoby z cechami posłonecznego uszkodzenia skóry. Wartości statystyk opisowych wszystkich grup badanych przedstawiono w tabeli 3.

Badanie uzyskało zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej. Każda osoba zakwalifikowana do badania uzyskała pełną informację o jego celu oraz wyraziła świadomą, pisemną zgodę na udział w projekcie.

Tab. 3. Wartości statystyk opisowych w poszczególnych grupach poddanych analizie.

Badana grupa	Liczebność grupy	%	WIEK			%		
			Średnia (lat \pm SD)	Minimum	Maksimum	kobiet	mężczyzn	
AZS	terapia klasyczna	20	36,4%	22,5 \pm 9,7	9	44	30	70
	inhibitory kalcyneuryny	25	45,5%	25 \pm 12,7	8	57	60	40
	UVA1	10	18,2%	33 \pm 11,4	20	60	50	50
	RAZEM	55	100%	25,9 \pm 1,8	8	60	47,3	52,7
Grupa kontrolna A	chłoniak skóry	4	30,8%	61,2 \pm 8,4	58	69	25	75
	łuszczyca	6	46,2%	39,6 \pm 12,7	29	55	0	100
	wyprysk rozsiany	3	23,1%	56,7 \pm 2,9	55	60	100	0
	RAZEM	13	100%	53,2 \pm 11,3	29	69	31	69
Grupa kontrolna B	zdrowi ochotnicy	15	100%	31 \pm 5,16	18	39	74	26

3.2 Metodyka

3.2.1 Badanie podmiotowe

Rozpoznanie AZS postawiono w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki (Hanifin, 1980). U każdego chorego na AZS przeprowadzono szczegółowy wywiad, uwzględniający początek i przebieg AZS, wywiad rodzinny w kierunku chorób atopowych (u rodzeństwa i rodziców) oraz współistnienie innych chorób z kręgu atopii (astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek). Ponadto zwrócono uwagę na rodzaj czynników zaostrzających objawy, jak i nasilenie dolegliwości skórnych w zależności od pory roku.

3.2.2 Badanie przedmiotowe

Oceny stanu klinicznego chorych na AZS dokonano w oparciu o dwa niezależne systemy: wskaźnik W-AZS oraz wskaźnik EASI (Silny, 1999; Hanifin, 2001).

Wskaźnik W-AZS pozwala na szczegółową ocenę zarówno objawów podmiotowych, jak i przedmiotowych. W odniesieniu do objawów podmiotowych analizie poddany jest świąd skóry w skali od 0 do 22 punktów (pkt.) z uwzględnieniem rozległości, częstotliwości oraz nasilenia. Ponadto w ocenie brane są pod uwagę zaburzenia snu (w tym trudności w zasypianiu, przebudzenia lub bezsenność), które również określa się punktowo, w skali od 0-12. Zatem łącznie w ramach oceny objawów podmiotowych chory może otrzymać od 0-34 pkt.

W ocenie stanu przedmiotowego chorych na AZS wskaźnik W-AZS uwzględnia nasilenie, jaki i rozległość zmian skórnych. Rozległość zmian skórnych określono za pomocą „reguły dziewiątek”, badając całą powierzchnię skóry i dzieląc ją na 12 okolic anatomicznych. Stopień objęcia przez zmiany skórne poszczególnych okolic oznaczono odsetkowo, uwzględniając odrębne mnożniki. Jeśli obserwowano zajęcie 1-10% powierzchni ciała chory otrzymywał 1 pkt., za 11- 30% - 2 pkt., natomiast za 31-100% - 3 pkt. Mnożnik 1 odpowiadał 4,5% i odpowiednio 2- 9%, a 4- 18% całej powierzchni skóry.

Kolejnym analizowanym parametrem był stopień nasilenia procesu chorobowego, który określono poprzez punktową ocenę wykwitów skórnych, takich

jak rumień / grudki obrzękowe, pęcherzyki / nadżerki, strupy / złuszczenie oraz lichenizacja / przebarwienia. Każdy z wyżej wymienionych wykwitów oceniono w skali 4-stopniowej, gdzie 0- to brak zmian, 1- słabe nasilenie, 2- średnie nasilenie, 3- znaczne nasilenie. W przypadku zmian ostrych zastosowano mnożnik 3 (rumień / grudki obrzękowe, pęcherzyki / nadżerki), a przy ocenie zmian przewlekłych (strupy / złuszczenie, lichenizacja / przebarwienia) mnożnik 2. Następnie punkty uzyskane na podstawie analizy poszczególnych wykwitów w danej okolicy ciała zsumowano i dalej pomnożono przez punkty określające stopień zajęcia badanego regionu. Ostatecznie wartość tą podzielono przez 10. W rezultacie po dodaniu punktów z każdego analizowanego obszaru ciała uzyskano punktowy wskaźnik rozległości i nasilenia procesu chorobowego u chorych na AZS, którego maksymalna wartość może wynosić 178 pkt.

Na całkowitą wartość wskaźnika W-AZS (sumaryczna ilość punktów to 212) składała się suma objawów podmiotowych (0-34 pkt.) i przedmiotowych (0-178 pkt.). Wskaźnik W-AZS przedstawiono w tabeli 4 A i B.

W pracy przedstawiono zsumowane wyniki W-AZS dla badania podmiotowego (W-AZS I) i przedmiotowego (W-AZS II), określając je jako W-AZS. Jednak w dalszej analizie brano pod uwagę całkowity W-AZS (W-AZS I i W-AZS II) oraz osobno wyróżniono wyniki dla objawów podmiotowych (W-AZS I).

Tab. 4. Wskaźnik W-AZS.

A. Ocena świądu i zaburzeń snu u chorych na atopowe zapalenie skóry (W-AZS I).

A. OCENA ŚWIAĐU:	SKALA PUNKTOW	
I. Brak świądu	0	
II. Świąd		
ROZLEGŁOŚĆ		
1. Świąd o pojedynczej lub o kilku lokalizacjach	2	
2. Świąd skóry całego ciała	6	
CZĘSTOTLIWOŚĆ		
1. Napady świądu krótkotrwałe-do 30 minut	2	
2. Napady świądu długotrwałe	4	
3. Świąd stały	8	
NASILENIE		
1. Świąd niewymagający drapania	2	
2. Świąd wymagający drapania	4	
3. Niepokój i rozdrażnienie wywołane świądem	8	
B. OCENA ZABURZEŃ SNU		
1. Brak zaburzeń snu	0	
2. Trudności w zasypianiu	3	
3. Przebudzenia w nocy wywołane świądem	6	
4. Bezsenność	12	
RAZEM (A+B).....+.....=.....		

B. Punktowy wskaźnik rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry (W-AZS II).

NASILENIE STANU ZAPALNEGO SKÓRY							
Rozległość zmian skórnych	A	Rumień Grudki obrzękowe	Pęcherzyki Nadżerki	Strupy Złuszczenie	Lichenizacja Przebarwienia	B	(AxB):10
1.Twarz z szyją	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
2.Głowa owłosiona z karkiem	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
3.Przednia powierzchnia tułowia	()x4=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
4.Tyłna powierzchnia tułowia	()x4=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
5.Prawe ramię	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
6.Prawe przedramię z dłonią	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
7.Lewe ramię	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
8.Lewe przedramię z dłonią	()x1=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
9.Prawe udo	()x2=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
10.Prawe podudzie ze stopą	()x2=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
11.Lewe udo	()x2=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
12.Lewe podudzie ze stopą	()x2=	()x3+	()x3+	()x2+	()=		
						Razem.....	

W przypadku wskaźnika EASI dokonywano oceny jedynie objawów przedmiotowych, gdzie rozległość procesu chorobowego określono również zgodnie z „regułą dziewiątek” w 4 okolicach anatomicznych (głowa/szyja, tułów, kończyny górne i kończyny dolne) w skali 7- punktowej. Natomiast nasilenie stanu zapalnego oceniono, biorąc pod uwagę 4 typy wykwitów: rumień, pęcherzyki, nadżerki oraz lichenizację (w skali od 0 do 3 pkt.). Uzyskane wyniki przeliczono zgodnie ze wzorem, uwzględniając odrębne mnożniki w zależności od ocenianej okolicy ciała (głowa/szyja – 0,1; kończyny górne – 0,2; kończyny dolne – 0,4). Całkowita wartość wskaźnika EASI jest sumą punktów uzyskanych z oceny stanu przedmiotowego każdej z analizowanych okolic i maksymalnie może wynosić 83,4 pkt.

Wzór wskaźnika EASI:

- GŁOWA / SZYJA $(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,1 =$
- TUŁÓW $(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,3 =$
- KOŃCZYNY GÓRNE $(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,2 =$
- KOŃCZYNY DOLNE $(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,4 =$

Gdzie E oznacza rumień (*erythema*), I nacieki / grudki (*infiltratio*), Ex nadżerki / przeczyny (*excoriation*), a L lichenizację (*lichenificatio*). AS (*area square*) wyrażony jest w skali 7 pkt., zależnej od odsetka powierzchni zajętej przez zmiany chorobowe, czyli 0: bez zmian, 1: 1–9%, 2: 10–29%, 3: 30–49%, 4: 50–69%, 5: 70–89%, 6: 90–100%.

W odniesieniu do oceny stanu klinicznego chorych z grupy kontrolnej A zastosowano uproszczoną, ujednoliczoną punktową ocenę, jedynie w celach szacunkowych. Posłużono się tzw. wskaźnikiem IGA (*Investigator's Global Assessment*), w którym nasilenie stanu zapalnego / stanu chorobowego skóry oceniano w następującej skali punktowej: 0 pkt. – stan bezobjawowy, 1 pkt. – stan prawie bezobjawowy, 2 pkt. – stan łagodny, 3 pkt. – stan umiarkowany, 4 pkt. – stan ciężki i 5 pkt. – stan bardzo ciężki (Rosińska, 2005).

3.2.3 Badania dodatkowe

3.2.3.1 Ultrasonografia skóry

U każdej osoby objętej badaniem (zarówno w grupie chorych na AZS, jak i w grupach kontrolnych A i B) wykonano badanie HF-USG z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości 20 MHz Dermascan C (wersja 3) firmy Cortex Technology (Hadsund, Dania). Sondę do badań dwuwymiarowych przygotowano zgodnie z zaleceniami producenta. W trakcie badań wykorzystano żel przeznaczony do ultrasonografii, pokrywając nim niewielką przestrzeń w szczelinie sondy na grubości ok. 1 mm. Sonda dokonywała skanowania obrazu w czasie rzeczywistym 6-8 klatek na sekundę. Penetracja wiązki ultradźwiękowej w głąb tkanki wynosiła ok. 10 mm, rozdzielczość osiowa 80 μm , natomiast boczna 200 μm . Prędkość fali ultradźwiękowej w skórze wynosiła 1580 m/s. Badanie USG wykonywano w prezentacji typu B, po czym obrazy zapisywano. Dzięki kompatybilnemu

oprogramowaniu komputerowemu, zapisany obraz ultrasonograficzny służył do wykonywania niezbędnych obliczeń.

U każdego pacjenta dokonano analizy obrazu ultrasonograficznego z oceną dwóch parametrów: pomiaru całkowitej echogenności skóry oraz pomiaru średniej grubości hypoechogenicznego pasma leżącego tuż poniżej echa wejścia (0-30 pikseli) [*echolucent area, subepidermal low-echogenic band (SLEB)*]. Parametr ten wyznaczono automatycznie przy użyciu oprogramowania zgodnie z zaleceniami producenta. SLEB wyznaczono przez określenie 2 linii biegnących wzdłuż jego brzegów, oznaczonych jako szczytowe amplitudy w prezentacji typu A. Odległość pomiędzy 2 liniami została automatycznie skalkulowana w 3 zdefiniowanych miejscach w każdym obrazie. Zatem grubość SLEB wyznaczono w milimetrach na podstawie automatycznego obliczenia średniej z 3 pomiarów.

U pacjentów z rozpoznaniem AZS oraz w grupie kontrolnej A badanie przeprowadzono dwukrotnie w tej samej lokalizacji, przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu (tj. w momencie wizyty kontrolnej lub w czasie zależnym od rodzaju podjętej terapii, czyli przykładowo po zakończeniu cyklu naświetlań). W przypadku chorych na AZS HF-USG zawsze wykonywano w okolicy prawego dołu łokciowego, u chorych na łuszczycę badanie to przeprowadzono zawsze w okolicy prawego łokcia. U pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka skóry oraz z diagnozą wyprysku rozsianego analizę przeprowadzono w wybranej reprezentatywnej okolicy, tj. o średnim stopniu nasilenia zmian skórnych, przy czym badanie kontrolne wykonywano w lokalizacji tożsamej z badaniem wyjściowym. U każdego pacjenta z grupy badanej i z grupy kontrolnej A dodatkowo dwukrotnie (przed rozpoczęciem leczenia, jak i po jego zakończeniu) wykonano USG w zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych, tj. w odległości ok. 5-10 cm od ognisk zapalnych. W grupie kontrolnej B badanie wykonano jednokrotnie w okolicy prawego dołu łokciowego.

3.2.3.2 Nieinwazyjne pomiary stanu czynnościowego skóry: pomiar przeznaskórkowej utraty wody, pomiar nawilżenia naskórka, pomiar rumienia i pigmentacji.

Pomiaru stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej dokonano w oparciu o wyznaczenie **TEWL**, który jest uznanym i czułym wskaźnikiem świadczącym

o zaburzeniach w zakresie SC (Proksch, 2009). Do badania użyto Tewametr TM 300 firmy Courage-Khazaka (Köln, Niemcy) podłączonego do adapteru Cutometr MPA 580. Podstawę fizyczną dla pomiarów TEWL stanowi prawo dyfuzji. Głowica Tewametr jest zaopatrzona w dwie pary czujników (temperatury i wilgotności) i dokonywany jest pomiar gradientu pomiędzy nimi. Dzięki rejestracji różnicy gęstości pary wodnej zostaje wyznaczona wartość TEWL, która jest wyrażona w jednostkach gram na metr kwadratowy na godzinę ($\text{g/m}^2/\text{h}$). Im jest ona większa, tym bardziej uszkodzona jest bariera ochronna naskórka. Zgodnie z wytycznymi producenta wartości TEWL w przedziale 0-25 $\text{g/m}^2/\text{h}$ odpowiadają wartościom prawidłowym, a powyżej 30 $\text{g/m}^2/\text{h}$ świadczą o istotnym uszkodzeniu bariery naskórkowej. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem otwartej komory, po wcześniejszym ogrzaniu czujników temperatury do temperatury skóry.

Wielkość TEWL wyznaczono u wszystkich chorych na AZS i porównywano wyniki z badaniem osób zdrowych (grupa kontrolna B). Badanie przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Grupy Standaryzacyjnej Europejskiego Towarzystwa ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (*European Society of Contact Dermatitis*) (Pinnagoda, 1990; Rogiers, 2001). Przy czym u pacjentów chorych na AZS badanie wykonano początkowo przed rozpoczęciem terapii (zarówno w obszarze skóry zajętej chorobowo w okolicy dołu łokciowego prawego, jak i w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych, tj. w odległości ok. 5-10 cm od ognisk zapalnych) oraz po zakończeniu leczenia, ponownie w tych samych lokalizacjach. W grupie kontrolnej B badanie wykonano jednokrotnie w okolicy prawego dołu łokciowego. Wykonano 20 pomiarów w 1-sekundowych odstępach czasu, po czym wyliczono z nich średnią wartość.

Pomiaru stopnia nawilżenia naskórka (korneometrii) dokonano u wszystkich chorych na AZS i porównywano wyniki z badaniem osób zdrowych (grupa kontrolna B). Badanie przeprowadzono przy użyciu urządzenia Corneometr CM 825 firmy Courage-Khazaka (Köln, Niemcy) podłączonego do adapteru Cutometr MPA 580. Metoda pomiaru uwodnienia SC jest metodą pojemnościową i pozwala ocenić pojemność elektryczną wierzchnich warstw naskórka do głębokości ok. 10-20 μm . W przypadku, gdy naskórek jest odwodniony, ze względu na stałą dielektryczną wody, proporcjonalnie zmienia się pojemność elektryczna SC. Wyniki pomiaru korneometrycznego są podawane w arbitralnie przyjętych jednostkach i mieszczą się

w przedziale 0-130 j. Im wyższa wartość pomiaru korneometrycznego, tym lepszy stopień nawilżenia naskórka.

Ocenę stopnia nawilżenia naskórka przeprowadzono u wszystkich chorych na AZS oraz w grupie kontrolnej B zgodnie z zaleceniami Europejskiej Grupy ds. Skuteczności Pomiaru Kosmetyków i innych Miejscowych Produktów (*European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products*, EEMCO). Badanie to wykonano analogicznie do pomiaru TEWL. Zatem u chorych na AZS przeprowadzono je przed rozpoczęciem terapii (zarówno w obszarze skóry zajętej chorobowo w okolicy dołu łokciowego prawego, jak i w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych, tj. w odległości ok. 5-10 cm od ognisk zapalnych) oraz po zakończeniu leczenia ponownie w tych samych lokalizacjach. W grupie kontrolnej B badanie przeprowadzono jednokrotnie w okolicy prawego dołu łokciowego. W każdym przypadku na ostateczny wynik stopnia nawilżenia naskórka składało się z pięciu 1-sekundowych pomiarów, z których wyliczono średnią wartość.

Pomiar wskaźnika rumienia (*erythema index*, E) oraz **wskaźnika melaniny** (pomiar pigmentacji, *melanin index*, M) dokonano u wszystkich chorych na AZS i porównywano wyniki z badaniem osób zdrowych (grupa kontrolna B). Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem urządzenia Color Meter II firmy Cortex Technology. Urządzenie to wykorzystuje wąskopasmową spektrofotometrię refleksyjną i opiera swoje działanie na pomiarze absorpcji i odbicia promieniowania o określonej długości fali przez hemoglobinę i melaninę. Jest wyposażone w 2 źródła światła (diody elektroluminescencyjne, czerwoną oraz zieloną) i niebieską fotodiodę odbierającą światło odbijane z powierzchni skóry. Wskaźnik rumienia jest wyznaczony automatycznie na podstawie porównania odbitego światła czerwonego oraz zielonego, natomiast wskaźnik melaniny zostaje skalkulowany poprzez analizę intensywności odbitego światła czerwonego (na drodze wyznaczania gęstości optycznej skóry).

Wskaźnik rumienia jest wyznaczany na podstawie wzoru:

- $E = 100 \times \log \left(\frac{\text{intensywność odbitego światła czerwonego}}{\text{intensywność odbitego światła zielonego}} \right)$

Wskaźnik pigmentacji natomiast jest wyznaczany na podstawie wzoru:

- $M = 100 \times \log \left(\frac{1}{\text{intensywność odbitego światła czerwonego}} \right)$

Badanie wskaźnika rumienia i melaniny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Grupy Standaryzacyjnej Europejskiego Towarzystwa ds.

Kontaktowego Zapalenia Skóry w grupie 46 pacjentów z rozpoznaniem AZS oraz w całej grupie kontrolnej B. Częstotliwość i lokalizacja pomiaru była identyczna, jak w przypadku pozostałych omówionych powyżej badań nieinwazyjnych. W każdym przypadku wykonano 3 niezależne pomiary w odstępie 30 sekund, na podstawie których skalkulowano wartość średnią.

W przypadku 8 chorych na AZS ze względu na znaczną rozległość i nasilenie zmian skórnych, nie udało się uwidocznić skóry bezwykwitowej w zakresie całej powierzchni zgięciowej przedramienia prawego, w związku z czym odstąpiono od wykonania badań diagnostycznych dotyczących tego obszaru.

Wszystkie pomiary wykonano w tych samych warunkach zewnętrznych (w tym samym pomieszczeniu, w temperaturze pokojowej: 20-22°C oraz stałej wilgotności powietrza: 40-50%), po 15-minutowej aklimatyzacji pacjenta. Badany obszar skóry nie był poddawany bezpośredniemu działaniu promieniowania słonecznego. W ciągu godziny przed pomiarem chorzy nie stosowali żadnych emolientów.

Badania dodatkowe w grupie chorych na AZS wykonywano zawsze w tym samym obszarze skóry w następującej kolejności: pomiar TEWL, korneometria, pomiar rumienia i pigmentacji, HF-USG. W przypadku grupy kontrolnej B USG skóry również wykonano jako ostatnie. W odniesieniu natomiast do grupy kontrolnej A, z uwagi na niejednorodność grupy odstąpiono od wykonania badań oceniających stan czynnościowy bariery naskórkowej.

3.2.3.3 Badanie histologiczne wycinka skóry zmienionej chorobowo.

U 16 pacjentów z rozpoznaniem AZS (29,1%) w trakcie pierwszej wizyty pobrano wycinek do badania histologicznego ze zmian skórnych objętych procesem chorobowym. Biopsję o maksymalnym wymiarze 5 mm pobrano z okolicy dołu łokciowego prawego, z miejsca gdzie uprzednio wykonywano badania nieinwazyjne. Opracowanie wycinka i jego ocena została dokonana przy współpracy z Katedrą Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W skali od 0 do 4 plusów przeprowadzono półilościową ocenę następujących parametrów:

1. **hiperplazja** (ocena długości soplei naskórkowych w stosunku do grubości naskórka):
 - zero - długość soplei naskórkowych równa grubości naskórka,

- jeden plus - długość sopli naskórkowych 2-3 razy większa od grubości naskórka,
- dwa plusy - długość sopli naskórkowych 4 razy większa od grubości naskórka,
- trzy plusy - długość sopli naskórkowych 5-6 razy większa od grubości naskórka,
- cztery plusy - długość sopli naskórkowych 7-10 razy większa od grubości naskórka,

2. hiperkeratoza:

- zero - brak pogrubienia warstwy rogowej,
- jeden plus - grubość warstwy rogowej mniejsza od $1/4$ grubości naskórka,
- dwa plusy - grubość warstwy rogowej $\geq 1/4 < 1/2$ grubości naskórka,
- trzy plusy - grubość warstwy rogowej $\geq 1/2 < \text{całej}$ grubości naskórka,
- cztery plusy - grubość warstwy rogowej $\geq \text{całej}$ grubości naskórka,

3. parakeratoza:

- zero - brak parakeratozy,
- jeden plus - do 20% długości naskórka,
- dwa plusy - od 21 do 50 % długości naskórka,
- trzy plusy - $\geq 50 < 80\%$ długości naskórka,
- cztery plusy - $\geq 80\%$ długości naskórka,

4. spongioza:

- zero - brak spongiozy,
- jeden plus - nieznaczna,
- dwa plusy - umiarkowana,
- trzy plusy - znaczna,
- cztery plusy - bardzo znaczna,

5. liczba nacieków zapalnych:

- zero - brak,
- jeden plus - nieznaczna,
- dwa plusy - umiarkowana,
- trzy plusy - znaczna,
- cztery plusy - bardzo znaczna,

6. nasilenie nacieków zapalnych:

- zero - brak,
- jeden plus - nieznacze,
- dwa plusy - umiarkowane,
- trzy plusy - znaczne,
- cztery plusy - bardzo znaczne.

3.2.3.4 Badania alergologiczne.

W grupie chorych na AZS wykonano badania alergologiczne, które polegały na nałożeniu STP ze standardowym zestawem grupowych alergenów powietrznych pochodzących firmy Allergopharma [u 17 chorych, (Reinbeck, Niemcy)] oraz oznaczeniu IgE w surowicy krwi metodą fluoroimmunoenzymatyczną Cap System Feia firmy Pharmacia [u 47 chorych, (Upsala, Szwecja)].

Charakterystyka alergenów wchodzących w skład zestawów grupowych zastosowanych w STP:

- drzewa I (wczesnopyłące): leszczyna, olcha czarna, topola biała, wiąz, wierzba,
- drzewa II (późnopyłące): brzoza, buk, dąb szypułkowy, platan, jesion, lipa,
- alergeny pyłku traw i zbóż: kostrzewa łąkowa, wiechlina łąkowa, rajgras angielski, życica trwała, kupkówka pospolita, kłosówka wełnista, żyto, pszenica, owies,
- alergeny pyłku chwastów: bylica pospolita, babka lancetowata, nawłóć pospolita, pokrzywa zwyczajna,
- grzyby pleśniowe I: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarium*, *Culvularia lunata*, *Fusarium moniliforme*, *Helminthosporium holdes*,
- grzyby pleśniowe II: *Aspergillus fumigatus*, *Mucor mucedo*, *Penicillium notatum*, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrimans*,
- sierści i naskórki zwierząt domowych: pies, kot, chomik, świnka morska, królik,
- roztocze kurzu domowego: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.

Skórne testy punktowe przeprowadzono zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami na skórze wewnętrznej powierzchni przedramienia, około 3-5 cm powyżej nadgarstka i ok. 3-5 cm poniżej dołu łokciowego (Silny, 2001). Nakłucia skóry

dokonywano za pomocą wystandaryzowanych lancetów (nożyków) Morrow-Browna o ostrzu długości 1 mm. Każdorazowo zastosowano 2 roztwory kontrolne: roztwór histaminy w stężeniu 1:1000 stanowił kontrolę dodatnią, a roztwór soli fizjologicznej kontrolę ujemną. Odczytu wyników dokonano po 20 minutach od nałożenia testów po porównaniu wyników z próbami kontrolnymi. Wynik testu skórniego punktowego zapisywano jako średnicę rumienia i bąbla pokrzywkowego (w milimetrach) oraz w skali pięciopunktowej- od zera do czterech plusów, przyjmując za:

- zero odczyn alergenowy równy odczynowi na płyn kontroli negatywnej;
- jeden plus- średnią średnicę bąbla alergenowego większą od odczynu na płyn kontroli negatywnej, ale mniejszą od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego;
- dwa plusy- średnią średnicę bąbla alergenowego większą od połowy lub prawie równą średniej średnicy bąbla histaminowego;
- trzy plusy- średnią średnicę bąbla alergenowego równą lub nieco większą od średniej średnicy bąbla histaminowego;
- cztery plusy- średnią średnicę bąbla alergenowego co najmniej dwukrotnie większą od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami.

Za wynik dodatni uznawano odczyn od trzech do czterech plusów, natomiast za wynik ujemny odczyn zerowy i jeden plus. Odczyn oceniany na dwa plusy uznawano za wynik wątpliwy (Silny, 2001).

W celu oznaczenia surowiczego stężenia cIgE postępowano zgodnie z procedurą zalecaną przez producenta. Wyniki przedstawiono w kU/l i odnoszono do norm podanych przez producenta, swoistych dla różnych grup wiekowych:

	WIEK	Stężenie cIgE (kU/l)
Tygodnie życia	6	2,3
Miesiące życia	3	4,1
	6	7,3
	9	10
	12	13
Lata życia	2	23
	3	32
	4	40
	5	48
	6	56
	7	63
	8	71
	9	78
	10	85
> 10	100	

3.3 Analiza statystyczna

Dla wartości parametrów takich jak: echogenność, SLEB, TEWL, korneometria, rumień i pigmentacja oraz cIgE, wyznaczono odpowiednie statystyki opisowe: średnią arytmetyczną wraz z odpowiadającym jej odchyleniem standardowym, wartości minimalne i maksymalne. Przed weryfikacją statystyczną postawionych hipotez badawczych wykonano odpowiednie testy założeniowe testem Kołmogorowa-Smirnowa. Sprawdzono zgodność powyższych parametrów z rozkładem normalnym, a testem Bartletta jednorodność wariancji. Dla cech zgodnych z rozkładem normalnym do porównania między grupami zastosowano analizę wariancji. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny, Manna-Whitneya bądź Wilcoxon. Badano również zależności między parametrami wykorzystując współczynniki korelacji Spearmana bądź Pearsona. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA v 10.0.

4. WYNIKI

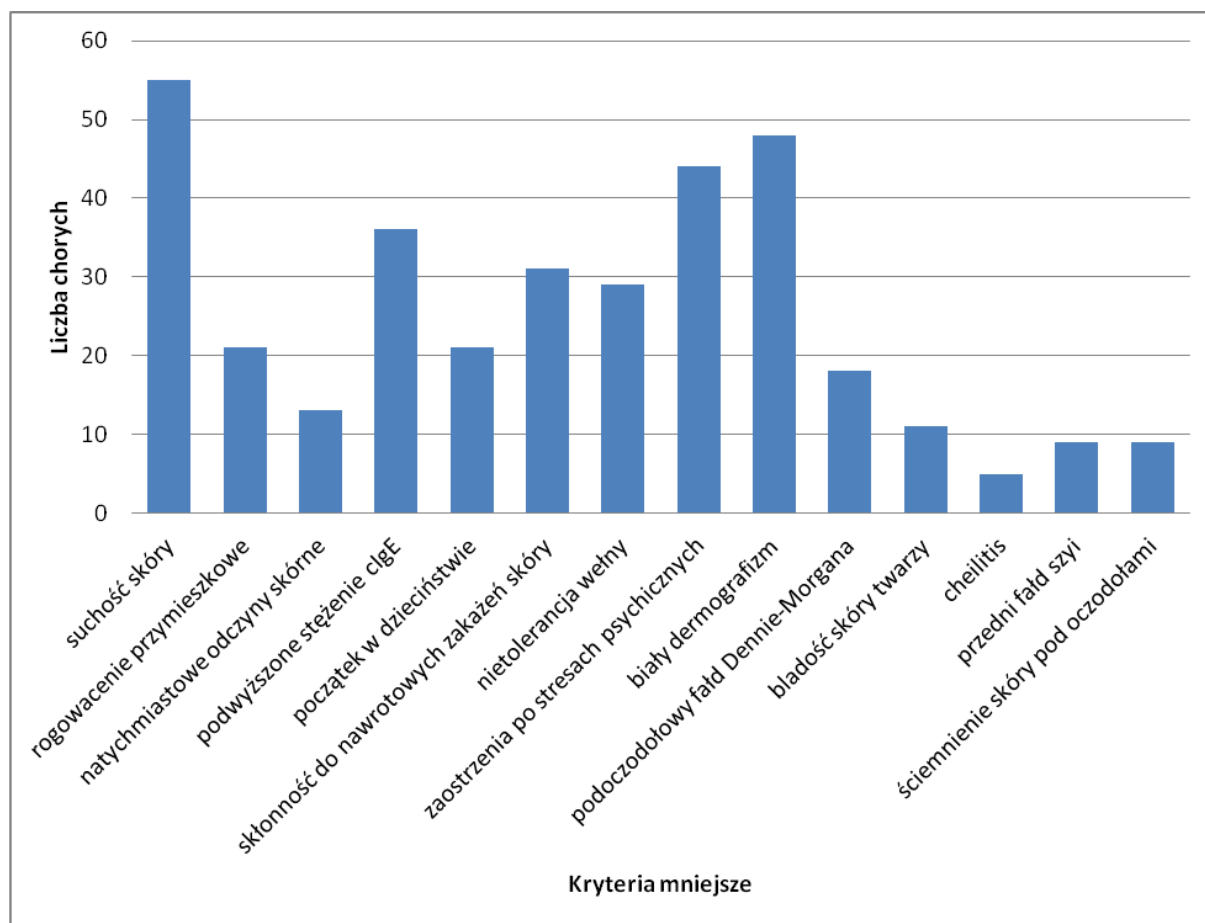
4.1 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego

4.1.1 Analiza wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.

Rozpoznanie AZS postawiono w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki (Hanifin, 1980). Czterdziestu czterech pacjentów (80%) spełniało wszystkie 4 kryteria, natomiast 11 chorych (20%) spełniało 3 kryteria większe, niezbędne do rozpoznania AZS. Rodzinny wywiad atopowy był dodatni u 26 chorych (47,3%), natomiast osobniczy wywiad w kierunku chorób atopowych stwierdzono u 29 osób (52,7%). Piętnastu pacjentów (27,3%) cierpiało dodatkowo na alergiczny nieżyt nosa, u 11 badanych (20%) stwierdzono alergiczny nieżyt spojówek oraz u 11 chorych (20%) występowała astma. Dwóch chorych (3,6%) miało w dzieciństwie skazę białkową. Średni czas trwania choroby w badanej grupie chorych na AZS wynosił $18,5 \pm 13,8$ lat.

Najczęstszym kryterium mniejszym, stwierdzanym u wszystkich chorych na AZS była suchość skóry (100%). Biały dermografizm stwierdzono u 48 badanych (96%), zaostrzenie choroby po stresach psychicznych dotyczyło 44 chorych (80%). Podwyższone stężenie cIgE w surowicy obserwowano u 36 badanych (65,4%), natomiast natychmiastowe odczyny skórne występowały u 13 chorych (23,6%). U 31 badanych (56,4%) stwierdzono skłonność do nawrotowych zakażeń skóry. Powyżej wymienione oraz pozostałe rzadziej stwierdzane kryteria mniejsze spełnione przez badanych pacjentów przedstawia rycina 5.

Ryc. 5. Częstość występowania niektórych kryteriów mniejszych Hanifina i Rajki u chorych na AZS.



U każdego chorego na AZS dokonano oceny stanu klinicznego w oparciu o wskaźnik W-AZS (analiza objawów podmiotowych i przedmiotowych) oraz wskaźnik EASI (analiza objawów przedmiotowych) (Silny, 1999; Hanifin, 2001). Ocenę stanu klinicznego przeprowadzono dwukrotnie: przed rozpoczęciem terapii, jak i po jej zakończeniu. Powtórna ocena stanu klinicznego w grupie chorych na AZS została przeprowadzona po średnio $16,7 \pm 9,6$ dniach od rozpoczęcia leczenia, przy czym minimalny okres terapeutyczny wynosił 6 dni, maksymalny 40 dni. W przypadku podgrupy leczonej terapią klasyczną średni czas terapii wynosił 9 dni (min. 6 dni; max. 10 dni); w podgrupie leczonej MIK wynosił średnio 24 dni (min. 7 dni; max. 40 dni); natomiast w podgrupie poddanej UVA1- oceny efektów terapii dokonano po 20 naświetlaniach (jedynie u jednej chorej liczba naświetlań wyniosła 8, co wynikało z trudności związanych z dojazdami).

Średnią dawkę dobową oraz dawkę sumaryczną u każdego pacjenta poddanego fototerapii UVA1 szczegółowo przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5. Schemat fototerapii UVA1 u chorych na AZS.

Nr pacjenta	Płeć	Wiek	Liczba naświetlań	Dawka podtrzymująca J/cm ²	Dawka sumaryczna J/cm ²
1	K	24	20	60	790
2	K	38	8	30	170
3	K	33	20	30	410
4	K	34	20	55	680
5	M	39	20	55	760
6	M	24	20	60	860
7	K	20	20	120	1410
8	M	60	20	30	410
9	M	26	20	90	1140
10	M	32	20	60	930

Mediana wskaźnika W-AZS w grupie 55 chorych na AZS przed rozpoczęciem terapii wynosiła 74,5 pkt. (min. 7,8 pkt.; max. 169 pkt.) i różniła się statystycznie istotnie od mediany wskaźnika W-AZS wyznaczonej po zakończeniu terapii ($p < 0,001$), która wynosiła 38,2 pkt. (min. 0 pkt.; max. 135,6 pkt.). Z kolei mediana wskaźnika EASI przed leczeniem wynosiła 26,6 pkt. (min. 0,4 pkt.; max. 69,5 pkt.), a na koniec terapii wyniosła 13,3 pkt. (min. 0 pkt.; max. 54 pkt.). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Mediana wskaźnika W-AZS I przed rozpoczęciem terapii w całej grupie chorych na AZS wynosiła 16,1 pkt. (min. 0 pkt.; max. 34 pkt.), natomiast po zakończeniu terapii zmniejszyła się statystycznie istotnie do 6 pkt. (min. 0 pkt.; max. 24 pkt.) ($p < 0,001$) (tab.6.).

Tab. 6. Ocena stanu klinicznego w skali punktowej W-AZS i EASI oraz objawów podmiotowych przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w grupie chorych na AZS.

Wskaźnik	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii (punkty)	Po zakończeniu terapii (punkty)	Poziom istotności
W-AZS	Mediana	74,5	38,2	$p < 0,001$
	Wartość minimalna	7,8	0	
	Wartość maksymalna	169	135,6	
EASI	Mediana	26,6	13,3	$p < 0,001$
	Wartość minimalna	0,4	0	
	Wartość maksymalna	69,5	54	
W-AZS I	Mediana	16,1	6	$p < 0,001$
	Wartość minimalna	0	0	
	Wartość maksymalna	34	24	

W podgrupie chorych na AZS leczonych za pomocą terapii klasycznej mediana wskaźnika W-AZS przed rozpoczęciem terapii wynosiła 76,4 pkt. (min. 9,6 pkt.; max. 144 pkt.). Z kolei po zakończeniu terapii mediana wskaźnika W-AZS

w podgrupie chorych na AZS leczonych terapią klasyczną wynosiła 35,5 pkt. (min. 0 pkt.; max. 74,1 pkt.). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,001$). Natomiast mediana wskaźnika EASI przed włączeniem leczenia wynosiła 32,8 pkt. (min. 0,4 pkt.; max. 47,2 pkt.), a po jego zakończeniu 8,5 pkt. (min. 0 pkt.; max. 30 pkt.). Wyniki te różniły się statystycznie istotnie ($p < 0,001$). Mediana wskaźnika W-AZS I przed rozpoczęciem terapii w omawianej podgrupie chorych wynosiła 16,5 pkt. (min. 6 pkt.; max. 32 pkt.), a po zakończeniu leczenia wynosiła 4 pkt. (min. 0 pkt.; max. 24 pkt.) (różnica ta była statystycznie znamienne, $p < 0,001$).

W podgrupie chorych na **AZS leczonych za pomocą MIK** mediana wskaźnika W-AZS przed rozpoczęciem terapii wynosiła 41,2 pkt. (min. 7,8 pkt.; max. 143,8 pkt.), a po zakończeniu terapii 18,9 pkt. (min. 0 pkt.; max. 77 pkt.) ($p < 0,001$). Z kolei mediana wskaźnika EASI wynosiła początkowo 17 pkt. (min. 0,4 pkt.; max. 69,5 pkt.), a po zakończeniu leczenia 3,6 pkt. (min. 0 pkt.; max. 27 pkt.) ($p < 0,001$). Mediana wskaźnika W-AZS I przed rozpoczęciem terapii wynosiła 12 pkt. (min. 0 pkt.; max. 27 pkt.) i różniła się statystycznie istotnie od mediany wyznaczonej po zakończeniu leczenia, która wyniosła 0 pkt. (min. 0 pkt.; max. 24 pkt.) ($p < 0,001$).

W podgrupie chorych na **AZS leczonych fototerapią UVA1** mediana wskaźnika W-AZS przed rozpoczęciem terapii wynosiła 113,6 pkt. (min. 92,5 pkt.; max. 169 pkt.), a po jej zakończeniu 82,9 pkt. (min. 35,5 pkt.; max. 135,6 pkt.) ($p = 0,005$). Z kolei mediana wskaźnika EASI wynosiła początkowo 33,6 pkt. (min. 18,8 pkt.; max. 63,1 pkt.), natomiast po zakończeniu leczenia wyniosła 21,8 pkt. (min. 3,6 pkt.; max. 54 pkt.) ($p = 0,005$). Mediana wskaźnika W-AZS I przed rozpoczęciem terapii wynosiła 22 pkt. (min. 15 pkt.; max. 34 pkt.) i różniła się statystycznie istotnie od mediany wyznaczonej po zakończeniu leczenia, która wynosiła 12 pkt. (min. 0 pkt.; max. 20 pkt.) ($p = 0,01$).

Nasilenie i rozległość stanu zapalnego skóry oceniane za pomocą wskaźnika W-AZS i EASI w grupie chorych na AZS z uwzględnieniem różnych schematów terapii przedstawiono w tabeli 7.

Tab. 7. Ocena stanu klinicznego w skali punktowej W-AZS i EASI oraz objawów podmiotowych przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu w grupie chorych na AZS po uwzględnieniu różnych schematów terapeutycznych.

Wskaźnik	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii (punkty)			Po zakończeniu terapii (punkty)			Poziom istotności		
		Schemat 1	Schemat 2	Schemat 3	Schemat 1	Schemat 2	Schemat 3	Schemat 1	Schemat 2	Schemat 3
W-AZS	Mediana	76,4	41,2	113,6	35,5	18,9	82,9	p<0,001	p<0,001	p=0,005
	Wartość minimalna	9,6	7,8	92,5	0	0	35,5			
	Wartość maksymalna	144	143,8	169	74,1	77	135,6			
EASI	Mediana	32,8	17	33,6	8,5	3,6	21,8	p<0,001	p<0,001	p=0,005
	Wartość minimalna	0,4	0,4	18,8	0	0	3,6			
	Wartość maksymalna	47,2	69,5	63,1	30	27	54			
W-AZS I	Mediana	16,5	12	22	4	0	12	p<0,001	p<0,001	p=0,01
	Wartość minimalna	6	0	15	0	0	0			
	Wartość maksymalna	32	27	34	24	24	20			

Schemat 1- terapia klasyczna, schemat 2- terapia z zastosowaniem MIK, schemat 3- UVA1.

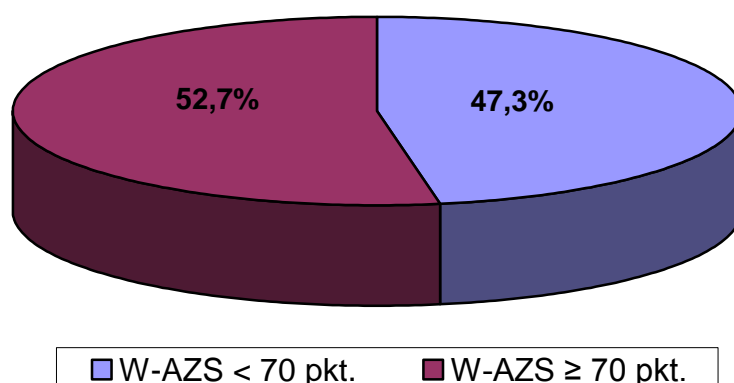
W celu porównania ciężkości stanu klinicznego u chorych na AZS z wynikami badań dodatkowych (HF-USG, tewametria, korneometria, pomiar rumienia i pigmentacji) podzielono chorych na podgrupy różniące się wartością wskaźnika punktowego (W-AZS, EASI oraz W-AZS I).

Analiza wskaźnika W-AZS dokonana przed rozpoczęciem leczenia pozwoliła na wyodrębnienie 2 podgrup różniących się ciężkością stanu klinicznego:

- podgrupa I: 26 chorych na AZS (47,3% badanych), wartość W-AZS <70 pkt. (stan lekki i umiarkowany),
- podgrupa II: 29 chorych na AZS (52,7% badanych), wartość W-AZS ≥70 pkt. (stan średnio ciężki i ciężki).

Stan kliniczny chorych należących do podgrupy I określono jako lekki i umiarkowany, natomiast w przypadku podgrupy II stan kliniczny chorych określono jako średnio ciężki i ciężki (ryc. 6). Podgrupę I tworzyli głównie pacjenci leczeni za pomocą MIK (21 chorych) oraz 5 pacjentów, u których podjęto terapię klasyczną. Do podgrupy II zakwalifikowano wszystkich chorych leczonych UVA1, 15 chorych leczonych klasycznie oraz 4 chorych, u których zastosowano MIK.

Ryc. 6. Stan kliniczny 55 chorych na AZS na podstawie uzyskanych wartości wskaźnika W-AZS.

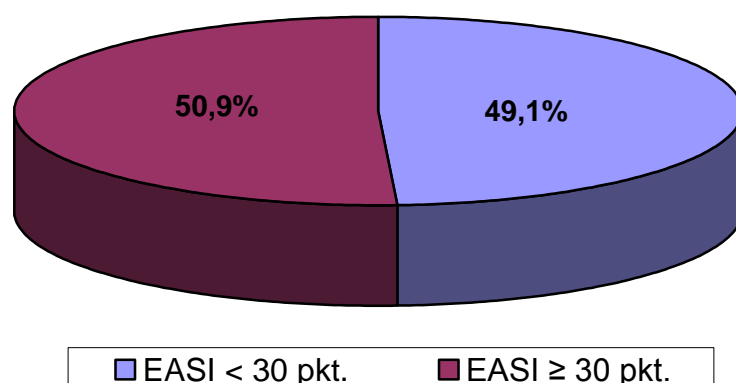


Na podstawie analizy wskaźnika EASI u chorych na AZS przed rozpoczęciem terapii również wyodrębniono 2 podgrupy różniących się ciężkością stanu klinicznego:

- podgrupa I: 27 chorych na AZS (49,1% badanych), wartość EASI <30 pkt. (stan lekki i umiarkowany),
- podgrupa II: 28 chorych na AZS (50,9% badanych), wartość EASI ≥30 pkt. (stan średnio ciężki i ciężki).

Stan kliniczny chorych należących do podgrupy I określono jako lekki i umiarkowany, natomiast w przypadku podgrupy II stan kliniczny chorych określono jako średnio ciężki i ciężki (ryc. 7). Podgrupę I tworzyli głównie pacjenci leczeni za pomocą MIK (17 chorych) 9 pacjentów, u których podjęto terapię klasyczną oraz 3 chorych leczonych fototerapią. Do podgrupy II zakwalifikowano natomiast 7 chorych leczonych UVA1, 11 chorych leczonych klasycznie oraz 8 chorych, u których zastosowano MIK.

Ryc. 7. Stan kliniczny 55 chorych na AZS na podstawie uzyskanych wartości wskaźnika EASI.

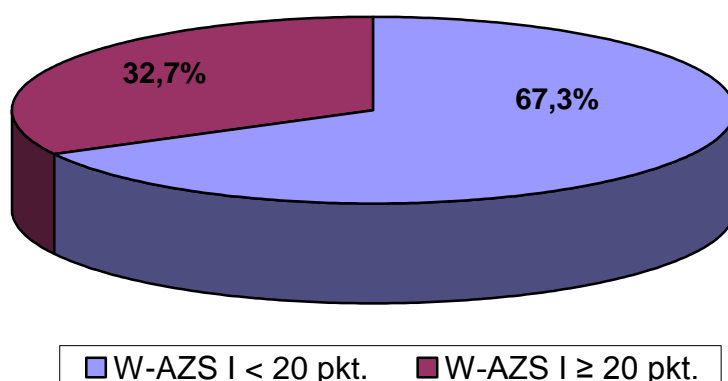


Analiza wskaźnika W-AZS I w momencie rozpoczęcia terapii umożliwiła wyodrębnienie 2 podgrup różniących się nasileniem dolegliwości podmiotowych:

- podgrupa I: 37 chorych na AZS (67,3%), wskaźnik W-AZS I <20 pkt. (nasilenie niewielkie i umiarkowane),
- podgrupa II: 18 chorych na AZS (32,7%), wskaźnik W-AZS I ≥20 pkt. (nasilenie znaczne).

Nasilenie dolegliwości podmiotowych w podgrupie I określono jako niewielkie i umiarkowane, natomiast w przypadku podgrupy II nasilenie dolegliwości podmiotowych określono jako znaczne (ryc. 8). Do podgrupy I zakwalifikowano najwięcej chorych leczonych MIK (20 chorych), 14 pacjentów poddanych terapii klasycznej oraz 3 leczonych UVA1. W podgrupie II 7 pacjentów było leczonych UVA1, 6 MIK oraz 5 w sposób klasyczny.

Ryc. 8. Ocena objawów podmiotowych u 55 chorych na AZS uzyskanych na podstawie wartości wskaźnika W-AZS I.



Analizie poddano zależności pomiędzy badanymi skalami W-AZS oraz EASI. Uzyskano statystycznie istotną zależność pomiędzy skalą W-AZS oraz EASI w odniesieniu do wyników uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia ($R= 0,86$; $p<0,001$) oraz po jego zakończeniu ($R= 0,97$; $p<0,001$). Obserwowano ponadto znamiennej statystycznie korelację pomiędzy wskaźnikiem W-AZS I a skalą EASI w odniesieniu do wyników uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu (odpowiednio $R= 0,73$; $p<0,001$; $R= 0,69$; $p<0,001$).

4.1.2 Analiza wyników badania podmiotowego i przedmiotowego w grupach kontrolnych.

4.1.2.1 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie kontrolnej A.

W grupie kontrolnej A, liczącej łącznie 13 chorych, 4 chorych było z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego, 6 chorych z diagnozą łuszczycy zwyczajnej oraz 3 chorych z wypryskiem rozsianym. Trzydzieści jeden procent badanych było płci żeńskiej, natomiast 69 % płci męskiej. Chorzy byli w wieku 29-69 lat, a średnia wieku w tej grupie wynosiła $53,2 \pm 11,3$ lat.

Stan przedmiotowy w tej grupie chorych oceniono na podstawie wskaźnika IGA (Rosińska, 2005). Mediana wskaźnika IGA w grupie kontrolnej A przed rozpoczęciem terapii wynosiła 3 pkt. (min. 2 pkt.; max. 4 pkt.). Mediana wskaźnika

IGA po zakończeniu terapii wynosiła natomiast 1 pkt. (min. 1 pkt.; max. 3 pkt.) (tab. 8).

U 4 chorych na ziarniaka grzybiastego (średnia wieku $61,2 \pm 8,4$ lat) terapię prowadzono z zastosowaniem fototerapii UVA1. Stosowano dawki zależne od tolerancji chorego i efektów w zakresie od 60 do 120 J/cm², przy czym średnia dawka sumaryczna u tych chorych wynosiła 2265 J/cm² (min. 1630 J/cm²; max. 2740 J/cm²). Pacjentów poddano średnio 32 naświetlaniom (min. 29 razy; max. 40 razy). Stopień zaawansowania choroby oznaczony za pomocą klasyfikacji klinicznej opartej na systemie TNM u wszystkich chorych był jednakowy i wynosił Ib. Wskaźnik IGA przed rozpoczęciem terapii u wszystkich chorych wynosił 3 pkt. Natomiast po zakończeniu cyklu naświetlań wskaźnik IGA u wszystkich chorych wynosił 1pkt.

W przypadku 6 chorych na łuszczycę zwyczajną (średnia wieku $39,6 \pm 12,7$ lat), 2 chorych było poddanych leczeniu biologicznemu (infiximab w dawce 3mg/kg m.c. dożylnie stosowano u jednego chorego, natomiast drugiego chorego leczono etanerceptem 50 mg/tydzień podskórnie), u pozostałych 4 pacjentów zastosowano terapię miejscową (cygnolina, kwas salicylowy, emolienty). Powtórnej oceny stanu klinicznego u chorych leczonych lekami biologicznymi dokonano po średnio 42 dniach (u chorego leczonego infiximabem po 6 tyg. od włączenia 1. dawki, u drugiego chorego po 5. iniekcjach etanerceptu), natomiast u chorych poddanych terapii miejscowej średnio po 7 dniach. Mediana wskaźnika IGA przed rozpoczęciem terapii wynosiła 3 pkt. (min. 2 pkt.; max. 4 pkt.). Natomiast mediana wskaźnika IGA w momencie powtórnej oceny stanu klinicznego wynosiła 2 pkt. (min. 1 pkt.; max. 3 pkt.).

U 3 chorych z rozpoznaniem rozsianego wyprysku (średnia wieku $56,7 \pm 2,9$ lat) podstawą terapii były miejscowo aplikowane leki przeciwzapalne (mGKS o średniej mocy). Powtórnej oceny stanu klinicznego dokonano po 6 dniach. Mediana wskaźnika IGA przed rozpoczęciem terapii wynosiła 2 pkt. (min. 2 pkt.; max. 3 pkt.), z kolei mediana wskaźnika IGA w momencie powtórnej oceny stanu klinicznego wynosiła 1 pkt. (min. 1 pkt.; max. 2 pkt.)

Tab. 8. Ocena stanu klinicznego w grupie kontrolnej A na podstawie wskaźnika IGA.

Grupa kontrolna A	IGA	Przed rozpoczęciem terapii (punkty)	Po zakończeniu terapii (punkty)
Chłoniak skóry	Mediana	3	1
	Wartość minimalna	3	1
	Wartość maksymalna	3	1
Łuszczyca plackowata	Mediana	3	2
	Wartość minimalna	2	1
	Wartość maksymalna	4	3
Wyprysk rozsiany	Mediana	2	1
	Wartość minimalna	2	1
	Wartość maksymalna	3	2

4.1.2.2 Wyniki badania podmiotowego i przedmiotowego w grupie kontrolnej B.

Do grupy kontrolnej B zakwalifikowano 15 osób zdrowych: 11 osób płci żeńskiej (73,3%) oraz 4 osoby płci męskiej (26,7%) w wieku od 18-39 lat. Średnia wieku w tej grupie wynosiła $31 \pm 5,2$ lat. Na podstawie wywiadu oraz przeprowadzonego badania przedmiotowego, po uwzględnieniu kryteriów podanych przez Hanifina i Rajkę, wykluczono obecność u tych osób objawów jakichkolwiek chorób alergicznych oraz innych patologii mogących mieć wpływ na wyniki prowadzonych badań (przewlekłych stanów zapalnych skóry, świądu skóry, posłonecznego zapalenia skóry, wyprysku itp.). Spośród 15 osób zakwalifikowanych do tej grupy, u 4 badanych (26,7%) wywiad rodzinny w kierunku atopii był dodatni: w każdym przypadku był to alergiczny nieżyt nosa u rodziców, rodzeństwa oraz dzieci badanych osób.

4.2 Wyniki badań dodatkowych.

4.2.1 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry.

4.2.1.1 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie 55 chorych na AZS wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $7,8 \pm 0,4\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,7% i maksymalnej równej 8,6%. Z kolei średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,1 \pm 0,4\%$, minimalna uzyskana wartość 6,9%, maksymalna 9,2%. Wyniki te różniły się statystycznie istotnie ($p < 0,001$). U 8 chorych (14,5%) ze względu na rozległość i nasilenie procesu chorobowego nie uwidoczniono skóry wolnej od zmian chorobowych. Średnia echogenności skóry niezmienionej chorobowo w grupie 47 chorych na AZS wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,3 \pm 0,5\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,5%, natomiast maksymalnej równej 9,9%. U 3 chorych (5,4%) po zakończeniu terapii nadal nie uwidoczniono skóry niezienionej. Średnia echogenności skóry niezienionej chorobowo u 52 chorych wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,4 \pm 0,4\%$, minimalna uzyskana wartość 6,6%, maksymalna 9,9%. Obserwowana różnica nie była istotna statystycznie.

Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo stwierdzono u 48 chorych na AZS (87,3%) w badaniu HF-USG wykonanym przed rozpoczęciem terapii. Średnia grubość SLEB wynosiła $0,229 \pm 0,12$ mm, przy minimalnej wartości 0,119 mm, a maksymalnej równej 0,457 mm. W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych obecność SLEB uwidoczniono u 7 chorych (12,7%) i jego średnia grubość wyniosła $0,141 \pm 0,05$ mm (min. 0,104 mm; max. 0,190 mm). Występowanie SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo po zakończeniu terapii obserwowano nadal u 12 chorych i jej średnia grubość wynosiła $0,160 \pm 0,08$ mm (min. 0,104; max. 0,320 mm). U 36 pacjentów (75%) obserwowano jej całkowity zanik. W obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u żadnego chorego nie stwierdzono obecności SLEB po zakończeniu terapii. Uzyskano statystycznie znamienne różnice w średniej grubości SLEB mierzonej przed i po zakończeniu leczenia w obrębie skóry zmienionej chorobowo ($p < 0,001$), jak i wolnej od zmian chorobowych ($p = 0,007$).

Wyniki pomiarów ultrasonograficznych w grupie chorych na AZS w skórze zmienionej chorobowo, jak i wolnej od zmian chorobowych przedstawiono odpowiednio w tabeli 9 i 10.

Tab. 9. Wyniki badania USG w całej populacji chorych na AZS wykonanego w skórze zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=55	n=55	p<0,001
	średnia±SD	7,8 ± 0,4	8,1 ± 0,4	
	minimum	6,7	6,9	
	maksimum	8,6	9,2	
SLEB (mm)		n=48	n=12	p<0,001
	średnia±SD	0,229 ± 0,12	0,160 ± 0,08	
	minimum	0,119	0,104	
	maksimum	0,457	0,320	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe

Tab. 10. Wyniki badania USG skóry wolnej od zmian chorobowych w całej populacji chorych na AZS przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=47	n=52	NS
	średnia±SD	8,3 ± 0,5	8,4 ± 0,4	
	minimum	6,5	6,6	
	maksimum	9,9	9,9	
SLEB (mm)		n=7	n=0	p=0,007
	średnia±SD	0,141 ± 0,05	0	
	minimum	0,104	0	
	maksimum	0,190	0	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotne statystycznie

Średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo w grupie 20 chorych na AZS leczonych **terapią klasyczną** wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 7,5 ± 0,4%, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,7%, natomiast maksymalnej równej 8,4%. Z kolei średnia echogenności skóry zmienionej

chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,0 \pm 0,5\%$, minimalna uzyskana wartość $6,9\%$, maksymalna $8,9\%$. Uzyskane wyniki były statystycznie znamienne ($p=0,01$). U 4 chorych (20%) ze względu na rozległość i nasilenie procesu chorobowego nie uwidoczniło skóry wolnej od zmian chorobowych. Średnia echogenności skóry niezmięnionej chorobowo w grupie 16 chorych na AZS leczonych terapią klasyczną wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,2 \pm 0,5\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej $6,8\%$, natomiast maksymalnej równej $8,7\%$. U 1 chorego (5%) po zakończeniu terapii nadal nie uwidoczniło skóry niezmięnionej. Średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii u 19 chorych wynosiła $8,3 \pm 0,5\%$, minimalna uzyskana wartość $6,6\%$, maksymalna $8,9\%$. Różnica ta nie była statystycznie znamienna.

Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo stwierdzono u 19 chorych na AZS (95%) leczonych terapią klasyczną w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem terapii. Średnia grubość SLEB wyniosła $0,243 \pm 0,12$ mm, przy minimalnej wartości wynoszącej $0,103$ mm, a maksymalnej równej $0,457$ mm. W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych obecność SLEB uwidoczniło u 2 chorych (10%) i jej średnia grubość wyniosła $0,144 \pm 0,04$ mm (min. $0,139$ mm; max. $0,149$ mm). U 6 pacjentów nadal obserwowano SLEB obrębie skóry zmienionej chorobowo po przeleczeniu o średniej grubości wynoszącej $0,130 \pm 0,06$ mm (min. $0,100$ mm; max. $0,160$ mm), natomiast w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u żadnego chorego nie stwierdzono już obecności SLEB. Obserwowane różnice w zakresie średniej grubości SLEB wyznaczonej w zakresie skóry zmienionej chorobowo przed i po leczeniu były statystycznie istotne ($p<0,001$), natomiast nie stwierdzono znamiennej różnicy w analizowanym parametrze w obrębie skóry zdrowej. Wyniki zestawiono w tabeli 11 i 12.

Tab. 11. Wyniki badania USG w populacji chorych na AZS leczonych **terapią klasyczną** wykonanego w skórze zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=20	n=20	p=0,01
	średnia±SD	7,5 ± 0,4	8,0 ± 0,5	
	minimum	6,7	6,9	
	maksimum	8,4	8,9	
SLEB (mm)		n=19	n=6	p<0,001
	średnia±SD	0,243 ± 0,12	0,130 ± 0,06	
	minimum	0,103	0,100	
	maksimum	0,457	0,160	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe

Tab. 12. Wyniki badania USG skóry wolnej od zmian chorobowych w populacji chorych na AZS leczonych **terapią klasyczną** przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=16	n=19	NS
	średnia±SD	8,2 ± 0,5	8,3 ± 0,5	
	minimum	6,8	6,6	
	maksimum	8,7	8,9	
SLEB (mm)		n=2	n=0	NS
	średnia±SD	0,144 ± 0,04	0	
	minimum	0,139	0	
	maksimum	0,149	0	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotne statystycznie

Średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo w grupie 25 chorych na AZS leczonych **MIK** wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,0 \pm 0,3\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej $7,3\%$, natomiast maksymalnej równej $8,6\%$. Z kolei średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,4 \pm 0,4\%$, minimalna uzyskana wartość $7,7\%$, maksymalna $9,3\%$. Obserwowana różnica była statystycznie istotna ($p<0,001$). U 1 chorego (4%) ze względu na rozległość i nasilenie procesu chorobowego nie

uwidoczniono skóry wolnej od zmian chorobowych. Średnia echogenność skóry niezmienionej chorobowo w grupie 24 chorych na AZS leczonych MIK wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,5 \pm 0,5\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,5%, natomiast maksymalnej równej 9,1%. Z kolei średnia echogenności skóry zmienionej chorobowo wyznaczona u 25 chorych (100%) po zakończeniu terapii wynosiła $8,6 \pm 0,4\%$, minimalna uzyskana wartość 7,9%, maksymalna 10%. Obserwowana różnica nie była statystycznie istotna.

Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo stwierdzono u 23 chorych na AZS (92%) leczonych MIK w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem terapii. Średnia grubość SLEB wyniosła $0,177 \pm 0,12$ mm, przy minimalnej wartości wynoszącej 0,103 mm, a maksymalnej równej 0,372 mm. W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych obecność SLEB uwidoczniono u 4 chorych (16%) i jej średnia grubość wyniosła $0,136 \pm 0,05$ (min. 0,104 mm; max. 0,190 mm). Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo po zakończeniu terapii obserwowano nadal u 1 chorego i jej wartość wynosiła 0,193 mm. W obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u żadnego chorego nie stwierdzono obecności SLEB po zakończeniu terapii. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w zakresie średniej grubości SLEB wyznaczonej w zakresie skóry zmienionej chorobowo przed i po leczeniu ($p < 0,001$), natomiast nie stwierdzono znamiennej różnicy w analizowanym parametrze w odniesieniu do pomiarów wykonanych w obrębie skóry klinicznie niezmienionej. Wyniki zestawiono w tabeli 13 i 14.

Tab. 13. Wyniki badania USG w populacji chorych na AZS leczonych **MIK** wykonanego w skórze zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=25	n=25	p<0,001
	średnia±SD	8,0 ± 0,3	8,4 ± 0,4	
	minimum	7,3	7,7	
	maksimum	8,6	9,3	
SLEB (mm)		n=23	n=1	p<0,001
	średnia±SD	0,117 ± 0,12	0,193	
	minimum	0,103	0	
	maksimum	0,372	0	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe

Tab. 14. Wyniki badania USG skóry wolnej od zmian chorobowych w populacji chorych na AZS leczonych **MIK** przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=24	n=25	NS
	średnia±SD	8,5 ± 0,5	8,6 ± 0,4	
	minimum	6,5	7,9	
	maksimum	9,1	10	
SLEB (mm)		n=4	n=0	NS
	średnia±SD	0,136 ± 0,05	0	
	minimum	0,104	0	
	maksimum	0,190	0	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotne statystycznie

Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie 10 chorych na AZS leczonych **UVA1** wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $7,6 \pm 0,3\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 7,1%, natomiast maksymalnej równej 8,0%. Z kolei średnia wartość echogenności skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,0 \pm 0,3\%$ (minimalna uzyskana wartość 7,5%, maksymalna 8,8%) i różniła się statystycznie istotnie od pomiaru wykonanego przed leczeniem ($p=0,04$). U 3 chorych (30%) ze względu na rozległość i nasilenie procesu chorobowego nie uwidoczniono skóry wolnej od zmian chorobowych. Średnia echogenności skóry niezmięnionej chorobowo w grupie 7 chorych na AZS leczonych UVA1 wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,2 \pm 0,5\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 7,1%, natomiast maksymalnej równej 8,8%. U 2 chorych (20%) po zakończeniu terapii nadal nie uwidoczniono skóry niezmięnionej. Średnia echogenności skóry niezmięnionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii u 8 chorych wynosiła $8,4 \pm 0,3\%$, minimalna uzyskana wartość 7,8%, maksymalna 9,0%. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo stwierdzono u wszystkich chorych (100%) na AZS leczonych UVA1 w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem terapii. Średnia grubość SLEB wyniosła $0,300 \pm 0,09$ mm, przy minimalnej wartości wynoszącej 0,148 mm i maksymalnej równej 0,422 mm.

W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych obecność SLEB uwidoczniło u 1 chorego (10%) i jego grubość wyniosła 0,158 mm. Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo po zakończeniu terapii stwierdzono nadal u 5 chorych jego średnia wartość wynosiła $0,191 \pm 0,01$ mm (min. 0,158 mm; max. 0,208 mm). obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u żadnego chorego nie stwierdzono obecności SLEB po zakończeniu terapii. Uzyskano statystycznie znamiennej różnicę w zakresie średniej grubości SLEB wyznaczonej w zakresie skóry zmienionej chorobowo przed i po leczeniu ($p < 0,001$), natomiast nie stwierdzono znamiennej różnicy w analizowanym parametrze w obrębie skóry zdrowej. Wyniki zestawiono w tabeli 15 i 16.

Tab. 15. Wyniki badania USG w populacji chorych na AZS leczonych **UVA1** wykonanego w skórze zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=10	n=10	p=0,04
	średnia±SD	7,6 ± 0,3	8,0 ± 0,3	
	minimum maksimum	7,1 8,0	7,5 8,8	
SLEB (mm)		n=10	n=5	p<0,001
	średnia±SD	0,300 ± 0,09	0,191 ± 0,01	
	minimum maksimum	0,148 0,422	0,158 0,208	

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotne statystycznie

Tab. 16. Wyniki badania USG skóry wolnej od zmian chorobowych w populacji chorych na AZS leczonych **UVA1** przed i po zakończeniu terapii.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Echogenność (%)		n=7	n=8	NS
	średnia±SD	8,2 ± 0,5	8,4 ± 0,3	
	minimum	7,1	7,8	
	maksimum	8,8	9,0	
SLEB (mm)		n=1	n=0	NS
	średnia±SD	0,158	0	
	minimum	0	0	
	maksimum	0	0	

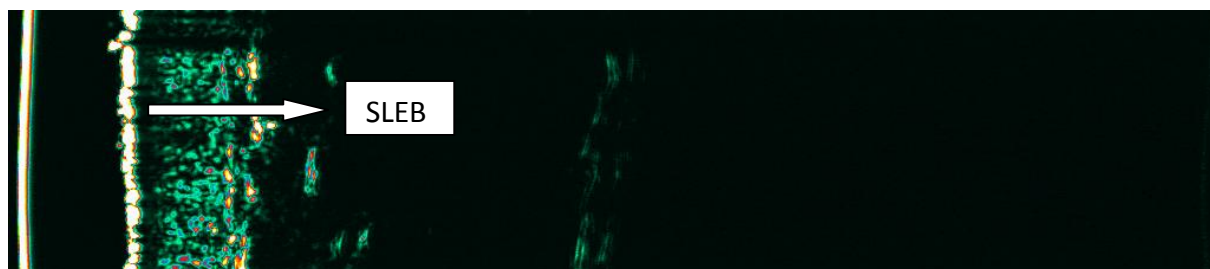
HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotne statystycznie

Statystyczną analizę przeprowadzono również w celu porównania parametrów ultrasonograficznych skóry chorej i skóry klinicznie niezmięnionej w całej populacji chorych na AZS zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i po jej zakończeniu. Uzyskano statystycznie znamienne różnice pomiędzy pomiarem echogenności skóry chorej i wolnej od zmian skórnych przed leczeniem ($p < 0,001$) i po jego ukończeniu ($p < 0,001$). Podobne wyniki obserwowano w odniesieniu do pomiaru grubości SLEB ($p < 0,001$ i $p = 0,001$). Wyniki statystycznie istotne obserwowano również w podgrupach chorych leczonych z zastosowaniem różnych form terapii.

Na rycinie 9 przedstawiono przykładowe ultrasonogramy skóry zmienionej chorobowo (A) oraz wolnej od zmian chorobowych (B) chorego na AZS przed rozpoczęciem leczenia. Z kolei na rycinie 10 przedstawiono ultrasonogramy skóry zmienionej chorobowo (A) oraz wolnej od zmian chorobowych (B) tego samego chorego na AZS po zakończonej terapii.

Ryc. 9. Przykładowe ultrasonogramy skóry zmienionej zapalnie (A) oraz wolnej od zmian chorobowych (B) chorego na AZS przed rozpoczęciem leczenia.

A.



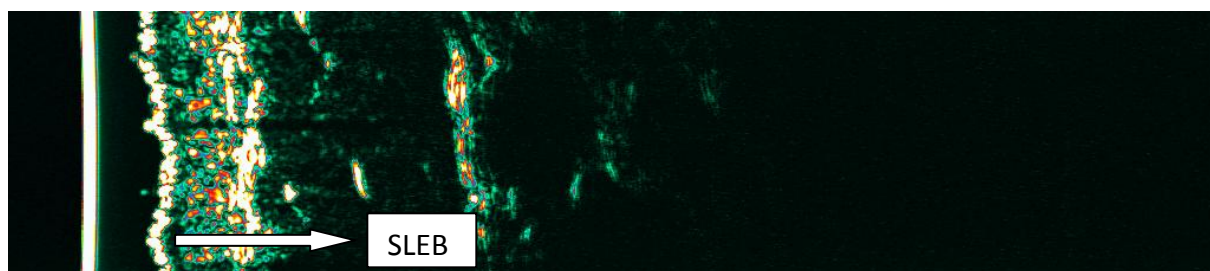
B.



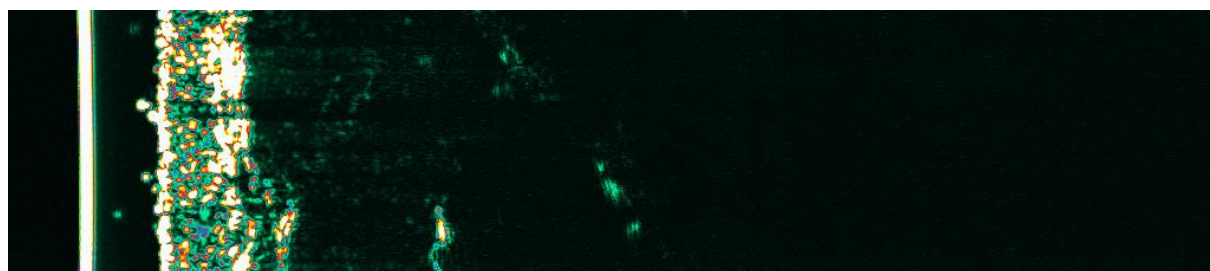
SLEB- hypoechoic band located just below the entry point

Ryc. 10. Przykładowe ultrasonogramy skóry zmienionej zapalnie (A) oraz wolnej od zmian chorobowych (B) tego samego chorego na AZS po zakończonej terapii.

A.



B.

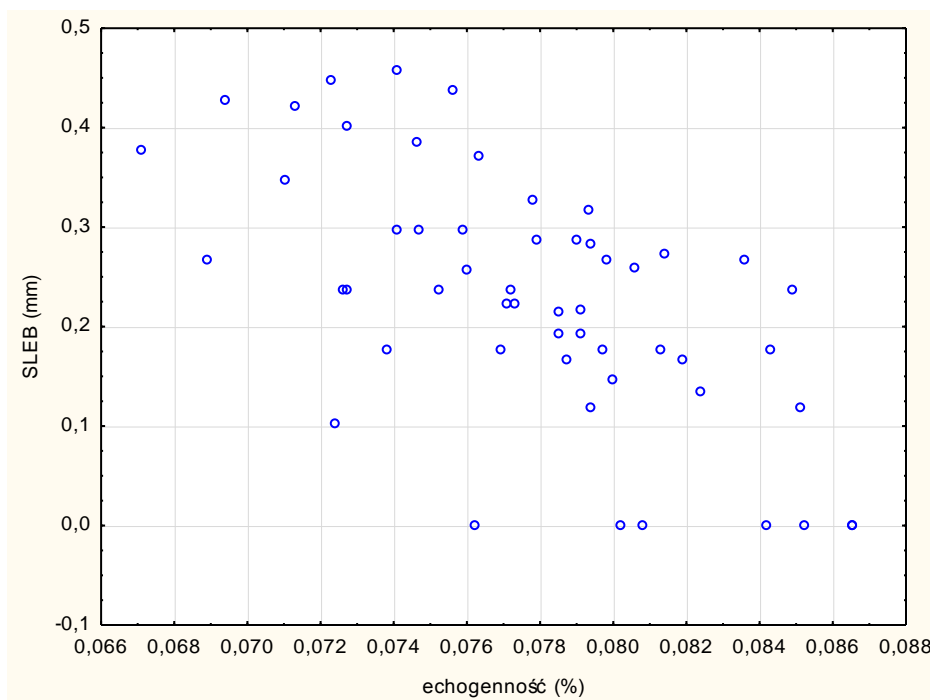


SLEB- hypoechoic band located just below the entry point

Analizie statystycznej poddano ocenę zależności pomiędzy parametrami ultrasonograficznymi a pomiarami TEWL, oceną nawilżenia naskórka oraz rumienia i pigmentacji skóry. Nie obserwowano znamiennej zależności pomiędzy w/w parametrami.

Uzyskano statystycznie znamiennej korelację pomiędzy pomiarem echogenności i grubości SLEB w zakresie skóry zmienionej chorobowo ($R = -0,61$; $p < 0,001$) (ryc. 11).

Ryc. 11. Zależność pomiędzy ocenianymi parametrami ultrasonograficznymi: echogennością skóry zmienionej chorobowo i grubością SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo w populacji chorych na AZS.



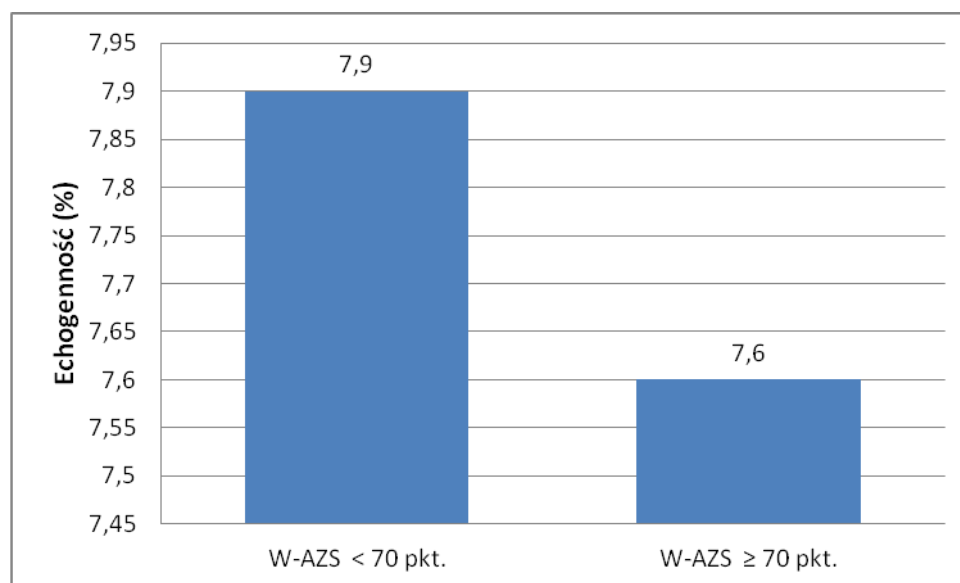
4.2.1.2 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.

W podgrupie chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym, czyli u tych, którzy uzyskali < 70 pkt. w skali W-AZS, średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo wynosiła $7,9 \pm 0,1\%$, przy wartości minimalnej 7,25% i maksymalnej równej 8,65%. Natomiast w podgrupie chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim, czyli u tych, którzy uzyskali ≥ 70 pkt. w skali W-AZS, średnia echogenność

skóry zmienionej chorobowo wynosiła $7,6 \pm 0,2\%$, przy wartości minimalnej 6,71%, natomiast maksymalnej równej 8,51%. Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,035$).

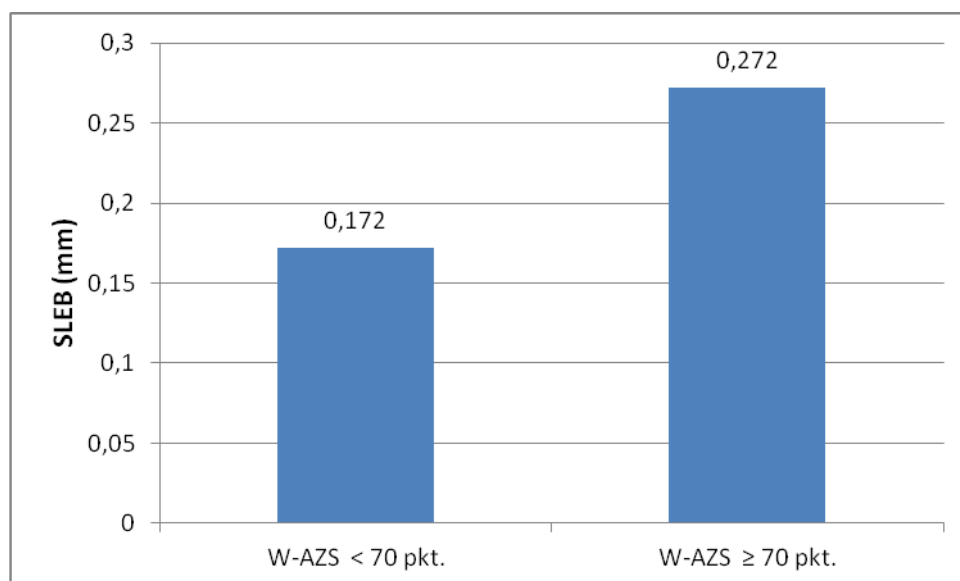
Wyniki przedstawiono na rycinie 12.

Ryc. 12. Wyniki pomiaru echogenności skóry zmienionej chorobowo w grupie chorych na AZS z uwzględnieniem stopnia nasilenia procesu chorobowego wyrażonego za pomocą wskaźnika W-AZS.



Średnia grubość SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo w podgrupie chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym wg W-AZS wynosiła $0,172 \pm 0,01$ mm (min. 0,103 mm; max. 0,437 mm). W podgrupie chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim wg W-AZS średnia grubość SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła natomiast $0,272 \pm 0,05$ mm (min. 0,119 mm; max. 0,457 mm.) Analiza porównawcza w odniesieniu do opisanych parametrów wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy badanymi podgrupami chorych ($p=0,004$). Wyniki przedstawiono na rycinie 13.

Ryc. 13. Wyniki pomiaru SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie chorych na AZS z uwzględnieniem stopnia nasilenia procesu chorobowego wyrażonego za pomocą W-AZS.



SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia

W podgrupie chorych o lekkich i umiarkowanych dolegliwościach podmiotowych, czyli takich, którzy uzyskali <20 pkt. w skali W-AZS I, średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo wynosiła $7,8 \pm 0,4\%$, przy wartości minimalnej wynoszącej 6,94% i maksymalnej równej 8,6%. W podgrupie chorych o znacznych dolegliwościach podmiotowych, czyli takich, którzy uzyskali więcej niż ≥ 20 pkt. w skali W-AZS I, średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo wynosiła $8,0 \pm 0,1\%$, przy wartości minimalnej 6,71%, natomiast maksymalnej równej 8,5%. Nie stwierdzono w tym przypadku statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

W podgrupie chorych o lekkich i umiarkowanych dolegliwościach podmiotowych wg W-AZS I, średnia grubość SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła $0,193 \pm 0,06$ mm, przy wartości minimalnej 0,103 mm i maksymalnej równej 0,427 mm. Z kolei w podgrupie chorych o średnio ciężkich i ciężkich dolegliwościach podmiotowych wg W-AZS I, średnia grubość SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła $0,290 \pm 0,01$ mm, przy wartości minimalnej 0,148 mm, natomiast maksymalnej równej 0,457 mm. Obserwowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do pomiaru grubości SLEB była znamienna statystycznie ($p=0,006$).

Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami chorych na AZS zakwalifikowanych do podgrup różniących się wartością wskaźnika W-AZS a pomiarem echogenności skóry zdrowej.

Nie stwierdzono ponadto statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami różniącymi się nasileniem stanu zapalnego skóry wyrażonym za pomocą skali EASI a oznaczanymi parametrami ultrasonograficznymi.

4.2.1.3 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry, u których pobrano wycinek do badania histologicznego skóry.

W grupie 16 chorych na AZS, u których pobrano wycinek skóry do badania histologicznego średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $7,8 \pm 0,4\%$, przy minimalnej wartości $7,2\%$ i maksymalnej równej $8,5\%$. Z kolei średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $8,2 \pm 0,3\%$, minimalna uzyskana wartość $7,6\%$, maksymalna $8,9\%$. U 3 chorych ($18,7\%$) ze względu na rozległość i nasilenie procesu chorobowego nie uwidoczniono skóry wolnej od zmian chorobowych. Średnia echogenności skóry niezmienionej chorobowo w grupie 13 chorych na AZS przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $8,5 \pm 0,2\%$, przy minimalnej wartości $8,5\%$, natomiast maksymalnej równej $8,9\%$. Średnia echogenność skóry niezmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii u wszystkich 16 chorych wynosiła $8,7 \pm 0,5\%$, minimalna uzyskana wartość $8,0\%$, maksymalna $10,0\%$.

Obecność SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem terapii stwierdzono u 15 chorych ($93,7\%$). Średnia grubość SLEB wyniosła $0,220 \pm 0,1$ mm, przy minimalnej wartości $0,119$ mm i maksymalnej równej $0,447$ mm. W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych obecność SLEB uwidoczniono u 2 chorych ($12,5\%$) i jego średnia grubość wyniosła $0,104 \pm 0,0$ mm (wartość minimalna i maksymalna były identyczna). U wszystkich pacjentów obserwowano całkowity zanik SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo po zakończeniu terapii. W obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u żadnego chorego nie stwierdzono obecności SLEB po zakończeniu terapii. Wyniki badania USG przed i po zakończeniu terapii przedstawiono w tabeli 17 i 18.

Tab. 17. Wyniki badania USG wykonanego w skórze zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii w grupie 16 chorych na AZS, u których pobrano wycinek do badania histologicznego.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii
		n=16	n=16
Echogenność (%)	średnia±SD	7,8 ± 0,4	8,2 ± 0,3
	minimum	7,2	7,6
	maksimum	8,5	8,9
		n=15	n=0
SLEB (mm)	średnia±SD	0,220 ± 0,1	0
	minimum	0,119	0
	maksimum	0,447	0

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotnie statystycznie

Tab. 18. Wyniki badania USG skóry wolnej od zmian chorobowych przed i po zakończeniu terapii, w grupie 16 chorych na AZS, u których pobrano wycinek do badania histologicznego.

HF-USG	Parametr	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii
		n=13	n=16
Echogenność (%)	średnia±SD	8,5 ± 0,2	8,7 ± 0,4
	minimum	8,5	8,0
	maksimum	8,9	10,0
		n=2	n=0
SLEB (mm)	średnia±SD	0,104 ± 0,0	0
	minimum	0,104	0
	maksimum	0,104	0

HF-USG- ultrasonografia wysokiej częstotliwości, SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia, SD- odchylenie standardowe, NS- nieistotnie statystycznie

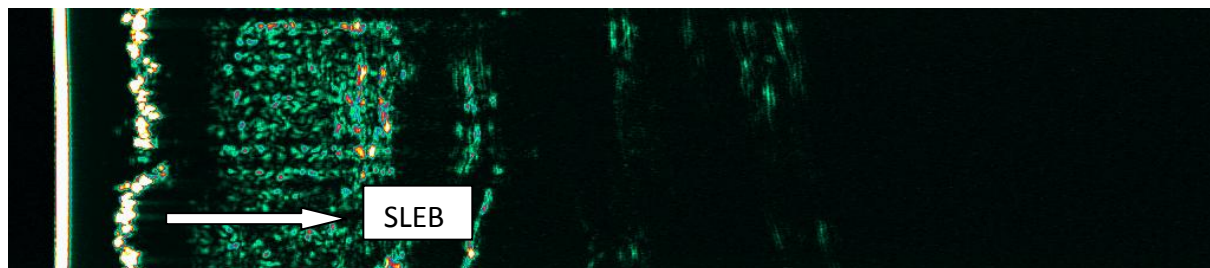
4.2.1.4 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry w grupie kontrolnej A.

U wszystkich chorych z grupy kontrolnej A HF-USG wykonano dwukrotnie (przed rozpoczęciem terapii oraz w ostatnim dniu jej trwania) w obrębie zmian skórnych oraz w zakresie skóry niezmienionej chorobowo. U chorych na ziarniniaka grzybiastego oraz łuszczycę pospolitą przed włączeniem zaplanowanej terapii uwidoczniło obecność SLEB w górnych warstwach skóry właściwej. Dodatkowo u chorych na łuszczycę można było zaobserwować silnie echogenne, nieregularnie pogrubiałe echo wejścia oraz smugowate, prostopadłe do echa wejścia zacienienia. Natomiast u chorych z rozpoznaniem wyprysku rozsianego stwierdzono niższą echogenność górnej warstwy skóry właściwej, tworzącą nieco mniej jednorodną warstwę niż w przypadku typowego SLEB. W tych przypadkach dokonano pomiaru grubości skóry o zmniejszonej echogenności analogicznie do pomiaru SLEB.

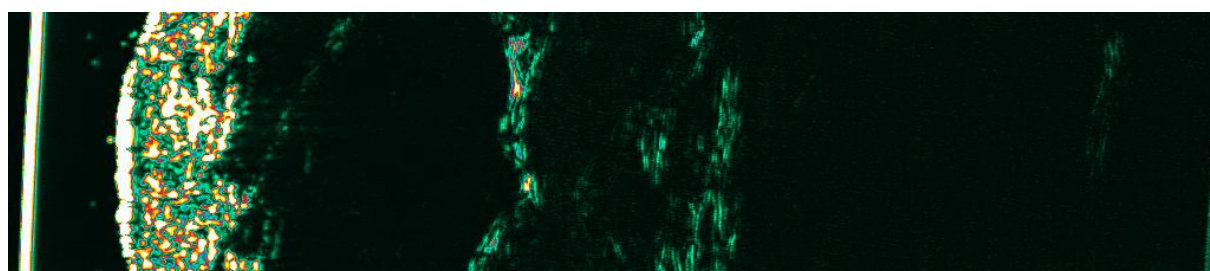
Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie 4 chorych na ziarniniaka grzybiastego wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $7,2 \pm 0,3\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,6%, natomiast maksymalnej równej 7,9%. Z kolei średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła 8,5% (min. 7,7%; max. 8,8%). Średnia grubość SLEB w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed leczeniem wynosiła $0,383 \pm 0,2$ mm, natomiast po terapii uległa zanikowi u 3 chorych, a u 1 pacjenta wynosiła $0,119 \pm 0,1$ mm. Na rycinie 14 przedstawiono przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo w przebiegu ziarniniaka grzybiastego przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

Ryc. 14. Przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo w przebiegu ziarniniaka grzybiastego przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

A.



B.

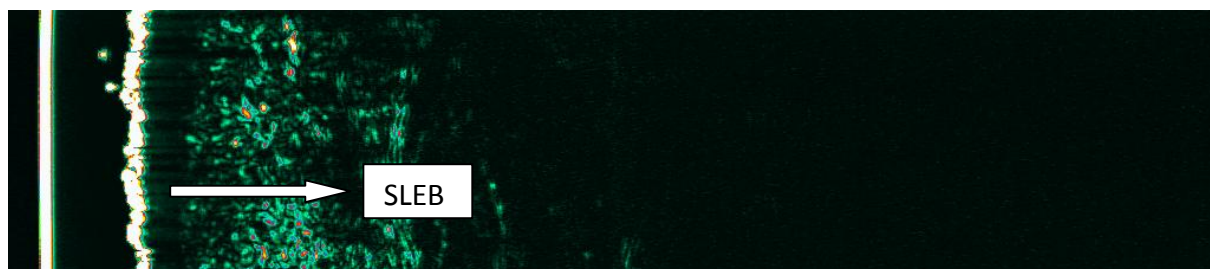


SLEB- hypoechoic pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia

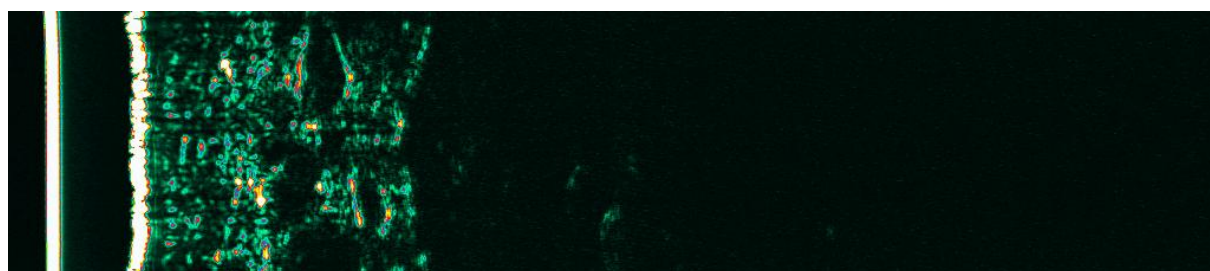
Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie 6 chorych na łuszczycę pospolitą wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $6,8 \pm 0,5\%$, (min. 6,0%; max. 7,5%), z kolei po zakończeniu terapii zwiększyła się wynosiła $7,3 \pm 0,1\%$ (min. 6,6%; max. 7,7%). Analizując SLEB wykazano ścieńczenie tego pasma z średniej wartości wynoszącej początkowo $0,518 \pm 0,2$ mm do wartości $0,251 \pm 0,1$ mm po leczeniu. Na rycinie 15 przedstawiono przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo w przebiegu łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

Ryc. 15. Przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo w przebiegu łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

A.



B.

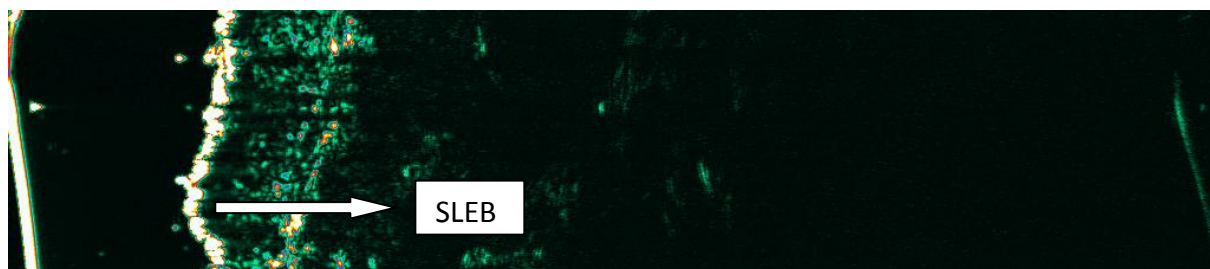


SLEB- hypoechoic band located just below the skin surface

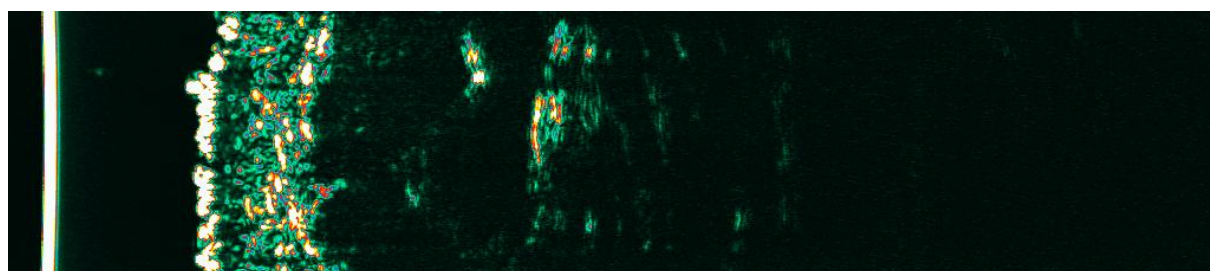
Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie 3 chorych z wypryskiem rozsianym wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $7,3 \pm 0,6\%$, przy minimalnej wartości wynoszącej $7,1\%$ i maksymalnej równej $7,6\%$. Z kolei średnia wartość echogenność skóry zmienionej chorobowo wyznaczona zakończeniu terapii zwiększyła się do wartości $8,3 \pm 0,1\%$ (min. $8,2\%$; max. $8,3\%$). Średnia grubość górnej warstwy skóry o obniżonej echogenności wynosiła $0,234 \pm 0,1$ mm przed terapią i uległa ścieńczeniu do średniej wartości $0,154 \pm 0,1$ mm. rycinie 16 przedstawiono przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo przebiegu wyprysku przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

Ryc. 16. Przykładowy sonogram skóry zmienionej chorobowo w przebiegu wyprysku przed rozpoczęciem leczenia (A), jak i po jego zakończeniu (B).

A.



B.



SLEB- hipoekogeniczne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia

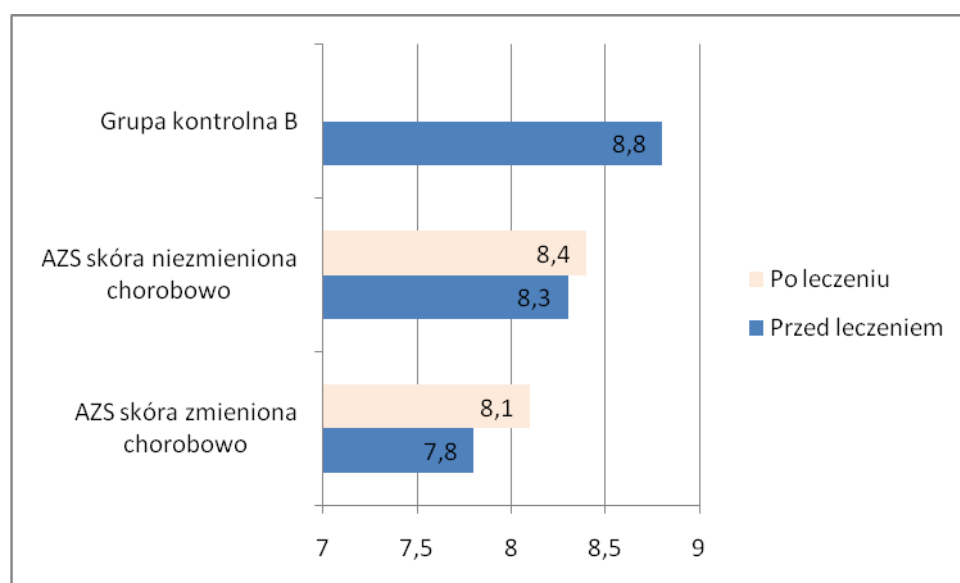
U żadnego chorego z grupy kontrolnej A nie obserwowano obecności SLEB lub zmian w echogenności skóry w obrębie skóry niezmienionej chorobowo.

4.2.1.5 Wyniki badania ultrasonograficznego skóry w grupie kontrolnej B.

Średnia echogenności skóry w grupie 15 zdrowych ochotników wynosiła 8,8%, przy minimalnej wartości wynoszącej 8,4% i maksymalnej równej 9,0%. U żadnego chorego nie obserwowano obecności SLEB oraz niejednorodnej echogenności skóry.

Analizie porównawczej poddano wyniki echogenności skóry osób chorych na AZS i grupy kontrolnej B. Uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy pomiarem echogenności skóry zmienionej zapalnie u chorych na AZS wyznaczonym przed rozpoczęciem leczenia i echogennością skóry osób zdrowych ($p < 0,001$), a także pomiędzy pomiarem echogenności skóry zmienionej zapalnej wyznaczonym po zakończeniu terapii i echogennością skóry osób zdrowych ($p < 0,001$). W odniesieniu do pomiarów echogenności skóry niezmienionej chorobowo również obserwowano znamienne statystycznie różnice w porównaniu do pomiaru echogenności skóry osób zdrowych (odpowiednio przed leczeniem: $p < 0,001$ i po leczeniu: $p < 0,001$). Wyniki przedstawiono graficznie na rycinie 17.

Ryc. 17. Porównanie echogenności skóry chorych na AZS z badaniem grupy kontrolnej B.



4.2.2 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody.

4.2.2.1 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 55 chorych na AZS mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $33,5 \pm 12,4$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 13,4 g/m²/h i maksymalnej równej 65,5 g/m²/h. Wartości TEWL mieszczące się w granicach normy (0-25 g/m²/h) stwierdzono u 16 badanych (29,1%), natomiast wartości TEWL ≥ 25 g/m²/h świadczące o uszkodzeniu bariery naskórkowej obserwowano u pozostałych 39 chorych (70,9%). Z kolei średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $21,3 \pm 11,8$ g/m²/h (min. 4,0 g/m²/h; max. 77,4 g/m²/h), przy czym u 39 chorych wartości TEWL mieściły się w granicach normy (70,9%), a u 16 badanych (29,1%) przekroczyły prawidłowy zakres. Uzyskano statystycznie istotną różnicę w średniej wartości TEWL mierzonej w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii ($p < 0,001$).

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmiennionej chorobowo w grupie 47 chorych na AZS określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $17,8 \pm 9,3$,

przy minimalnej wartości wynoszącej 6,7 g/m²/h i maksymalnej równej 69,6 g/m²/h. 51 chorych (91,5%) wartości TEWL mieściły się w granicy normy, jedynie u 4 badanych (8,5%) przekroczyły prawidłowy zakres. Natomiast średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo u 52 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła 13,3 ± 5,3 g/m²/h (min. 3,5 g/m²/h; max. 30,6 g/m²/h) i u większości badanych (u 51 chorych, co stanowi 98% badanych) wartości TEWL były prawidłowe. Różnice te były statystycznie znamienne (p=0,002). Wyniki pomiarów TEWL w zakresie skóry zmienionej chorobowo i wolnej od zmian chorobowych przed i po zakończeniu leczenia przedstawiono w tabeli 19 i 20.

Tab. 19. Wyniki pomiarów TEWL w całej populacji chorych na AZS w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

TEWL	Parametr (g/m ² /h)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	33,5 ± 12,4	21,3 ± 11,8	p<0,001
	minimum	13,4	4,0	
	maksimum	65,5	77,4	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	17,8 ± 9,3	13,3 ± 5,3	p=0,002
	minimum	6,7	3,5	
	maksimum	69,6	30,6	

Tab. 20. Wyniki pomiarów TEWL w całej populacji chorych na AZS w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu z uwzględnieniem wartości prawidłowych i przekraczających normę.

TEWL	Przed rozpoczęciem terapii		Po zakończeniu terapii	
	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h
Skóra zmieniona chorobowo	29,1%	70,9%	70,9%	29,1%
Skóra niezmieniona chorobowo	91,5%	8,5%	98,0%	2,0%

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 20 chorych na AZS leczonych **terapią klasyczną** mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 33,9 ± 11,5 g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 16,8

g/m²/h i maksymalnej równej 58,2 g/m²/h. Wartości TEWL mieszczące się w granicach normy (0-25 g/m²/h) stwierdzono u 5 badanych (25%), natomiast wartości TEWL ≥ 25 g/m²/h świadczące o uszkodzeniu bariery naskórkowej obserwowano u pozostałych 15 chorych (75%). Z kolei średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $21,0 \pm 9,7$ g/m²/h (min. 9,5 g/m²/h; max. 41,7 g/m²/h), przy czym u 14 chorych wartości TEWL mieściły się w granicach normy (70%), a u 6 badanych (30%) przekroczyły prawidłowy zakres. Różnice te były statystycznie istotne ($p < 0,001$).

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 16 chorych na AZS leczonych terapią klasyczną określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $16,4 \pm 5,6$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 6,7 g/m²/h, natomiast maksymalnej równej 25,0 g/m²/h. Natomiast średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezienionej chorobowo u 19 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $13,4 \pm 4,2$ g/m²/h (min. 8,1 g/m²/h; max. 18,9 g/m²/h). U wszystkich chorych wartości TEWL mieściły się w granicy normy już przed rozpoczęciem terapii, jak i po jej zakończeniu. Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w wartościach TEWL mierzonych w obrębie skóry zdrowej przed i po terapii. Wyniki pomiarów TEWL w zakresie skóry zmienionej chorobowo i wolnej od zmian chorobowych przed i po zakończeniu leczenia przedstawiono w tabeli 21 i 22.

Tab. 21. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych terapią klasyczną w obrębie skóry zmienionej i niezienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

TEWL	Parametr (g/m ² /h)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia \pm SD	$33,9 \pm 11,5$	$21,0 \pm 9,7$	$p < 0,001$
	minimum	16,8	9,5	
	maksimum	58,2	41,7	
Skóra niezieniona chorobowo	średnia \pm SD	$16,4 \pm 5,6$	$13,4 \pm 4,2$	NS
	minimum	6,7	8,1	
	maksimum	25,0	18,9	

Tab. 22. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych terapią klasyczną w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu z uwzględnieniem wartości prawidłowych i przekraczających normę.

TEWL	Przed rozpoczęciem terapii		Po zakończeniu terapii	
	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h
Skóra zmieniona chorobowo	25,0%	75,0%	70,0%	30,0%
Skóra niezmieniona chorobowo	100,0%	-	100,0%	-

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 25 chorych na AZS leczonych **MIK** mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $30,7 \pm 12,0$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 13,4 g/m²/h, natomiast maksymalnej równej 62,5 g/m²/h. Wartości TEWL mieszczące się w granicach normy (0-25 g/m²/h) stwierdzono u 10 badanych (40%), natomiast wartości TEWL ≥25 g/m²/h świadczące o uszkodzeniu bariery naskórkowej obserwowano u pozostałych 25 chorych (60%). Z kolei średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $19,3 \pm 9,0$ g/m²/h (min. 4,0 g/m²/h; max. 36,8 g/m²/h), przy czym u 19 chorych wartości TEWL mieściły się w granicach normy (76%), a u 6 badanych (24%) przekroczyły prawidłowy zakres. Obserwowano statystycznie znamienne różnice w zakresie średnich wartości TEWL skóry zajętej chorobowo ($p < 0,001$).

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 24 chorych na AZS leczonych **MIK** określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $16,1 \pm 4,7$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 10,0 g/m²/h i maksymalnej równej 29,7 g/m²/h. U 23 badanych (95,8%) wartości TEWL mieściły się w granicach normy. Natomiast średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo po zakończeniu terapii była mniejsza niż przed rozpoczęciem terapii i wynosiła $11,6 \pm 4,2$ g/m²/h (min. 3,5 g/m²/h; max. 19,0 g/m²/h). Różnica ta była statystycznie istotna ($p = 0,002$). Dodatkowo żadna z wyznaczonych wartości TEWL nie przekroczyła norm. Wyniki pomiarów TEWL w zakresie skóry

zmienionej chorobowo i wolnej od zmian chorobowych przed i po zakończeniu leczenia przedstawiono w tabeli 23 i 24.

Tab. 23. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych MIK w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

TEWL	Parametr (g/m ² /h)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	30,7 ± 12,0	19,3 ± 9	p<0,001
	minimum	13,4	4,0	
	maksimum	62,5	36,8	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	16,1 ± 4,7	11,6 ± 4,2	p=0,002
	minimum	10,0	3,5	
	maksimum	29,7	19,0	

Tab. 24. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych MIK w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu z uwzględnieniem wartości prawidłowych i przekraczających normę.

TEWL	Przed rozpoczęciem terapii		Po zakończeniu terapii	
	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h
Skóra zmieniona chorobowo	40,0%	60,0%	76,0%	24,0%
Skóra niezmieniona chorobowo	95,8%	4,2%	100,0%	-

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 10 chorych na AZS leczonych **UVA1** mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 39,7 ± 14,1 g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 16,8 g/m²/h i maksymalnej równej 65,5 g/m²/h. Wartości TEWL mieszczące się w granicach normy (0-25 g/m²/h) stwierdzono u 1 badanego (10%), natomiast wartości TEWL ≥25 g/m²/h obserwowano u pozostałych 9 chorych (90%). Z kolei średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła 26,8 ± 19,3 g/m²/h (min. 12,0 g/m²/h; max. 77,4 g/m²/h), przy czym u 6 chorych

wartości TEWL mieściły się w granicach normy (60%), a u 4 badanych (40%) przekroczyły prawidłowy zakres. Nie obserwowano różnicy statystycznie znamiennej.

Średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 7 chorych na AZS leczonych fototerapią określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $28,3 \pm 21,1$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej 13,6 g/m²/h, natomiast maksymalnej równej 69,6 g/m²/h. U 7 chorych (70%) wartości TEWL mieściły się w granicy normy, u 3 badanych (30%) przekroczyły prawidłowy zakres. Natomiast średnia wartość TEWL w obrębie skóry niezmienionej chorobowo u 8 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $18,9 \pm 7,8$ g/m²/h (min. 12,1 g/m²/h; max. 30,6 g/m²/h) i u większości badanych (u 7 chorych, co stanowi 87,5% badanych) wartości TEWL były prawidłowe. Przy czym wyniki pomiaru średnich wartości TEWL przed i po leczeniu w zakresie skóry niezmienionej nie wykazały istotnej różnicy.

Wyniki pomiarów TEWL w zakresie skóry zmienionej chorobowo i wolnej od zmian chorobowych przed i po zakończeniu leczenia przedstawiono w tabeli 25 i 26.

Tab. 25. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych UVA1 w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

TEWL	Parametr (g/m ² /h)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	$39,7 \pm 14,1$	$26,8 \pm 19,3$	NS
	minimum	16,8	12,0	
	maksimum	65,5	77,4	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	$28,3 \pm 21,1$	$18,9 \pm 7,8$	NS
	minimum	13,6	12,1	
	maksimum	69,6	30,6	

Tab. 26. Wyniki pomiarów TEWL w populacji chorych na AZS leczonych UVA1 w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu z uwzględnieniem wartości prawidłowych i przekraczających normę.

TEWL	Przed rozpoczęciem terapii		Po zakończeniu terapii	
	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h	0-25 g/m ² /h	≥ 25 g/m ² /h
Skóra zmieniona chorobowo	10,0%	90,0%	60,0%	40,0%
Skóra niezmieniona chorobowo	70,0%	30,0%	87,5%	12,5%

Analizie poddano różnice w średnich wartościach TEWL pomiędzy skórą zmienioną i niezmienioną chorobowo przed rozpoczęciem terapii, jak i po zakończonym leczeniu. Uzyskano statystycznie istotne różnice w średnich wartościach TEWL w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS ($p < 0,001$), jak i podgrup leczonych w sposób klasyczny ($p < 0,001$) oraz MIK ($p < 0,001$). Nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej w ocenie chorych leczonych UVA1.

4.2.2.2 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.

Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę w średniej wielkości TEWL pomiędzy grupami chorych na AZS różniącymi się stopniem nasilenia stanu zapalnego wyrażonym za pomocą wskaźnika W-AZS ($p = 0,013$). W podgrupie chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym, którzy uzyskali < 70 pkt. w skali W-AZS, średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła $21,9 \pm 2,3$ g/m²/h, przy wartości minimalnej wynoszącej 11,3 g/m²/h, natomiast maksymalnej równej 37,9 g/m²/h. W podgrupie chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim, którzy uzyskali ≥ 70 pkt. w skali W-AZS, średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo i wynosiła $37,2 \pm 15,0$ g/m²/h, przy wartości minimalnej wynoszącej 13,4 g/m²/h, natomiast maksymalnej równej 65,5 g/m²/h.

Nie wykazano statystycznie znamiennej różnic w średnich wartościach TEWL pomiędzy grupami chorych na AZS różniącymi się wielkością wskaźnika EASI

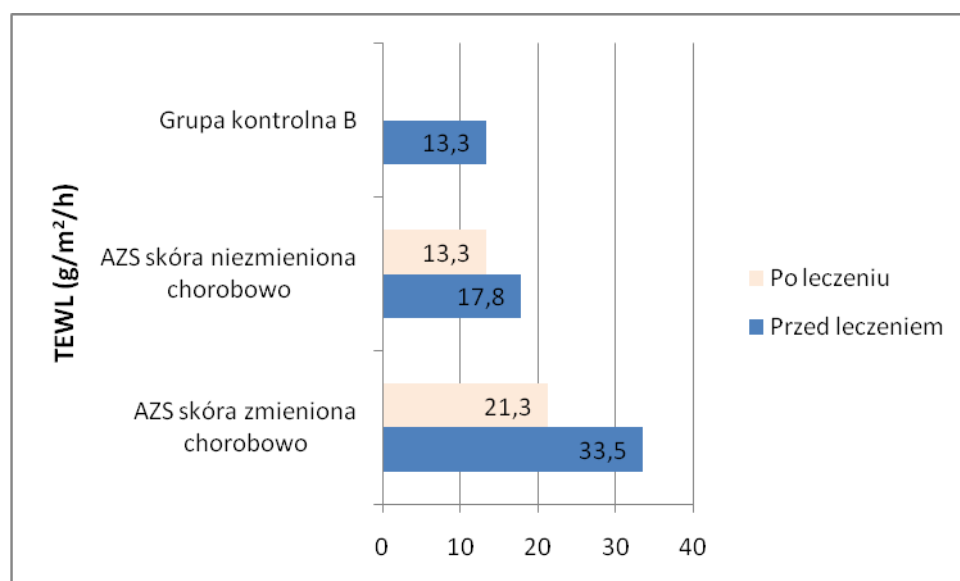
(w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym: $31,0 \pm 5,4$ g/m²/h oraz w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim: $35,6 \pm 6,7$ g/m²/h), a także nasileniem objawów podmiotowych (niewielkie nasilenie: $31,5 \pm 3,1$ g/m²/h oraz znaczne nasilenie: $38,1 \pm 7,9$ g/m²/h).

4.2.2.3 Wyniki pomiaru przeznaskórkowej utraty wody w grupie kontrolnej B.

Średnia wartość TEWL w grupie 15 zdrowych ochotników wynosiła $13,3 \pm 4,7$ g/m²/h, przy minimalnej wartości wynoszącej $8,8$ g/m²/h, natomiast maksymalnej równej $28,3$ g/m²/h. U wszystkich chorych wartości te mieściły się w granicach normy.

Analizie porównawczej poddano średnie wartości wskaźnika TEWL wyznaczone w obrębie skóry osób chorych na AZS i grupy kontrolnej B. Uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy średnią wartością wskaźnika TEWL skóry zmienionej zapalnie chorych na AZS przed rozpoczęciem leczenia i średnią wartością TEWL skóry osób zdrowych ($p < 0,001$), a także pomiędzy średnią wartością wskaźnika TEWL skóry zmienionej zapalnie po zakończonej terapii i średnią wartością TEWL skóry osób zdrowych ($p = 0,004$). W odniesieniu do średniej wartości wskaźnika TEWL wyznaczonej w zakresie skóry niezmienionej chorobowo u chorych na AZS przed leczeniem również obserwowano znamienne statystycznie różnicę w porównaniu do średniej wartości TEWL skóry osób zdrowych ($p = 0,009$). Natomiast nie ujawniono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy wartością TEWL skóry niezmienionej chorobowo u chorych na AZS po leczeniu i średnią wartością TEWL osób zdrowych. Wyniki przedstawiono graficznie na rycinie 18.

Ryc. 18. Porównanie TEWL w grupie chorych na AZS z badaniem grupy kontrolnej B.



4.2.3 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka.

4.2.3.1 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 55 chorych na AZS mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $19,9 \pm 7,9$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 2,6 j. i maksymalnej równej 37,9 j. Z kolei średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $26,7 \pm 13,5$ j., minimalna uzyskana wartość 9,4 j., maksymalna 76,6 j. Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmiennionej chorobowo w grupie 47 chorych na AZS określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $28,5 \pm 12,5$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 9,7 j. i maksymalnej równej 75,7 j. Natomiast średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmiennionej chorobowo u 52 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $29,6 \pm 11,3$ j., minimalna uzyskana wartość 7,0 j., maksymalna 60,6 j. Różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Uzyskane wartości pomiarów korneometrycznych przedstawiono w tabeli 27.

Tab. 27. Wyniki pomiarów nawilżenia naskórka w całej populacji chorych na AZS w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Korneometria	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	19,9 ± 7,9	26,7 ± 13,5	p<0,001
	minimum	2,6	9,4	
	maksimum	37,9	76,6	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	28,5 ± 12,5	29,6 ± 11,3	NS
	minimum	9,7	7,0	
	maksimum	75,7	60,6	

W grupie 20 chorych na AZS leczonych **terapią klasyczną** średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $16,0 \pm 7,1$ j. (min. 2,6 j., max. 31,8 j.) różniła się statystycznie istotnie od średnia wartość pomiaru korneometrycznego wyznaczonej po zakończeniu terapii, która wynosiła $26,5 \pm 11,2$ j. (min. 10,0 j., max. 50,6 j.) ($p=0,001$).

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 16 chorych na AZS leczonych terapią klasyczną określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $26,2 \pm 11,0$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 12,9 j. i maksymalnej równej 50,4 j. Natomiast średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo u 19 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $27,5 \pm 9,8$ j., minimalna uzyskana wartość 10,1 j., maksymalna 42,0 j. Uzyskane wartości pomiarów korneometrycznych przedstawiono w tabeli 28.

Tab. 28. Wyniki pomiarów nawilżenia naskórka w populacji chorych na AZS leczonych terapią klasyczną w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Korneometria	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	16,0 ± 7,1	26,5 ± 11,2	p=0,001
	minimum	2,6	10,0	
	maksimum	31,8	50,6	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	26,2 ± 11,0	27,5 ± 9,8	NS
	minimum	12,9	10,1	
	maksimum	50,4	42,0	

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 25 chorych na AZS leczonych **MIK** mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $23,3 \pm 7,9$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 11,3 j. i maksymalnej równej 37,9 j. Z kolei średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $25,5 \pm 10,5$ j., minimalna uzyskana wartość 9,4 j., maksymalna 48,1 j. Różnica ta nie była statystycznie znamienne.

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 24 chorych na AZS leczonych **MIK** określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $30,8 \pm 13,3$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 12,1 j. i maksymalnej równej 75,7 j. Natomiast średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo u wszystkich chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $30,2 \pm 12,1$ j., minimalna uzyskana wartość 7,0 j., maksymalna 60,6 j. Różnica ta nie była statystycznie istotna. Uzyskane wartości pomiarów korneometrycznych przedstawiono w tabeli 29.

Tab. 29. Wyniki pomiarów nawilżenia naskórka w populacji chorych na AZS leczonych MIK w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Korneometria	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	23,3 ± 7,9	25,5 ± 10,5	NS
	minimum	11,3	9,4	
	maksimum	37,9	48,1	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	30,8 ± 13,3	30,2 ± 12,1	NS
	minimum	12,1	7,0	
	maksimum	75,7	60,6	

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 10 chorych na AZS leczonych **UVA1** mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $19,7 \pm 6,1$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 9,6 j. i maksymalnej równej 30,1 j. Z kolei średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry zmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii wynosiła $29,7 \pm 22,4$ j., minimalna uzyskana wartość 12,0 j., maksymalna 76,6 j. Nie była to różnica znamienna statystycznie.

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo w grupie 7 chorych na AZS leczonych fototerapią określona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $24,8 \pm 10,4$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 9,8 j. i maksymalnej równej 38,1 j. Natomiast średnia wartość pomiaru korneometrycznego w obrębie skóry niezmienionej chorobowo u 8 chorych oceniona po zakończeniu terapii wynosiła $32,0 \pm 13,0$ j., minimalna uzyskana wartość 18,0 j., maksymalna 54,8 j. Różnica nie była statystycznie istotna. Uzyskane wartości pomiarów korneometrycznych przedstawiono w tabeli 30.

Tab. 30. Wyniki pomiarów nawilżenia naskórka w populacji chorych na AZS leczonych UVA1 w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Korneometria	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Skóra zmieniona chorobowo	średnia±SD	19,7 ± 6,1	29,7 ± 22,4	NS
	minimum	9,6	12,0	
	maksimum	30,1	76,6	
Skóra niezmieniona chorobowo	średnia±SD	24,8 ± 10,4	32,0 ± 13,0	NS
	minimum	9,8	18,0	
	maksimum	38,1	54,8	

Szczegółowej analizie poddano różnice w średnich wartościach korneometrycznych pomiędzy skórą zmienioną i niezmienioną chorobowo przed rozpoczęciem terapii, jak i po zakończonym leczeniu. Uzyskano statystycznie istotne różnice w średnich wartościach pomiarów korneometrycznych w odniesieniu do pomiarów wykonanych przed rozpoczęciem leczenia w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS ($p < 0,001$), jak i podgrupy leczonej w sposób klasyczny ($p = 0,002$) oraz MIK ($p = 0,02$). Natomiast nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej w w/w analizie korneometrycznej dokonanej po zakończonej terapii.

4.2.3.2 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.

Nie wykazano statystycznie znamiennej różnic w pomiarze nawilżenia naskórka pomiędzy grupami chorych na AZS różniącymi się stopniem nasilenia procesu chorobowego wyrażonego w skali W-AZS oraz EASI, a także W-AZS I. U chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym według wskaźnika W-AZS średnia wartość pomiaru korneometrycznego wynosiła $19,6 \pm 5,3$ j., a w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim $18,1 \pm 8,5$ j. Porównywalne wartości pomiarów korneometrycznych obserwowano w zależności od wielkości wskaźnika EASI ($21,3 \pm 6,5$ j. oraz $19,1 \pm 4$ j.) oraz W-AZS I ($20,8 \pm 5,3$ j. oraz $19,2 \pm 3,1$ j.).

4.2.3.3 Wyniki pomiaru nawilżenia naskórka w grupie kontrolnej B.

Średnia wartość pomiaru korneometrycznego w grupie 15 zdrowych ochotników wynosiła $44,6 \pm 11,9$ j., przy minimalnej wartości wynoszącej 30,1 j., natomiast maksymalnej równej 78,7 j.

Analizie porównawczej poddano wyniki pomiaru korneometrycznego osób chorych na AZS i grupy kontrolnej B. Uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy pomiarem korneometrycznym skóry zmienionej zapalnie u chorych na AZS przed rozpoczęciem leczenia i pomiarem korneometrycznym skóry osób zdrowych ($p < 0,001$), a także pomiędzy pomiarem korneometrycznym skóry zmienionej zapalnej po zakończonej terapii i pomiarem korneometrycznym skóry osób zdrowych ($p < 0,001$). W odniesieniu do pomiarów pomiaru korneometrycznego skóry bezwykwitowej również obserwowano znamienne statystycznie różnice w porównaniu do pomiaru pomiaru korneometrycznego skóry osób zdrowych (odpowiednio przed leczeniem: $p < 0,001$ i po leczeniu: $p < 0,001$).

4.2.4 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji.

4.2.4.1 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji u chorych na atopowe zapalenie skóry.

Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo w grupie 55 chorych na AZS mierzona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $16,7 \pm 3,4$ (min. 9,0; max. 23,0), natomiast średnią wartość pomiaru pigmentacji skóry oceniono na $39,2 \pm 5,7$ (min. 29,8; max. 52,8). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo mierzona po zakończeniu leczenia wynosiła $13,8 \pm 3,4$ (min. 7,7; max. 25,2), natomiast średnią wartość pomiaru pigmentacji skóry oceniono na $38,6 \pm 5,1$ (min. 28,2; max. 52,0). Uzyskano statystycznie istotne różnice w zakresie średnich wartości pomiaru rumienia mierzonego przed i po zakończeniu terapii w obrębie skóry zmienionej chorobowo ($p < 0,001$), natomiast średnie wartości pomiaru pigmentacji nie różniły się statystycznie. Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmięnionej chorobowo wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $11,3 \pm 2,7$ (min. 5,9;

max. 17,5), natomiast średnią wartość pomiaru pigmentacji skóry oceniono na $34,5 \pm 4,3$ (min. 27,0; max. 44,0). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii leczenia wynosiła $11,6 \pm 2,6$ (min. 6,5; max. 17,5), natomiast średnią wartość pomiaru pigmentacji skóry oceniono na $35,0 \pm 6,7$ (min. 4,4; max. 43,2). Różnice te nie były statystycznie istotne. Uzyskane wartości pomiarów rumienia i pigmentacji przedstawiono w tabeli 31.

Tab. 31. Wyniki pomiarów rumienia i pigmentacji w całej populacji chorych na AZS w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Pomiar	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Rumień	średnia \pm SD	16,7 \pm 3,4	13,8 \pm 3,4	p< 0,001
	Skóra zmieniona chorobowo minimum	9,0	7,7	
	maksimum	23,0	25,2	
	średnia \pm SD	11,3 \pm 2,7	11,6 \pm 2,6	NS
	Skóra niezmieniona chorobowo minimum	5,9	6,5	
	maksimum	17,5	17,5	
Pigmentacja	średnia \pm SD	39,2 \pm 5,7	38,6 \pm 5,1	NS
	Skóra zmieniona chorobowo minimum	29,8	28,2	
	maksimum	52,8	52,0	
	średnia \pm SD	34,5 \pm 4,3	35,0 \pm 6,7	NS
	Skóra niezmieniona chorobowo minimum	27,0	4,4	
	maksimum	44,0	43,2	

Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed rozpoczęciem leczenia w grupie 14 chorych leczonych **terapią klasyczną** wynosiła $16,2 \pm 2,9$ (min. 10,1; max. 20,0) i różniła się statystycznie od średniej wartości pomiaru rumienia po zakończeniu leczenia, która wynosiła $14,0 \pm 3,2$ (min. 8,6; max. 21,1) ($p=0,01$). Natomiast średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry oznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $37,8 \pm 5,0$ (min. 29,8; max. 47,3) i nie różniła się statystycznie od średniej wartości pomiaru pigmentacji skóry po zakończonej terapii, która wynosiła $37,9 \pm 5,3$ (min. 28,2; max. 46,6). Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmienionej chorobowo wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $11,7 \pm 2,3$ (min. 8,8; max. 16,5), natomiast

średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $32,5 \pm 3,0$ (min. 28,0; max 38,7). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmiętej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii leczenia wynosiła $12,0 \pm 3,0$ (min. 7,0; max. 15,6), a średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $34,4 \pm 4,5$ (min. 26,5; max. 41,1). Różnice te nie były statystycznie istotne. Uzyskane wartości pomiarów rumienia i pigmentacji przedstawiono w tabeli 32.

Tab. 32. Wyniki pomiarów rumienia i pigmentacji w populacji chorych na AZS leczonych terapią klasyczną w obrębie skóry zmienionej i niezmiętej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Pomiar	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności	
Rumień	średnia±SD	$16,2 \pm 2,9$	$14,0 \pm 3,2$	p=0,01	
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	8,6		
		maksimum	21,1		
	średnia±SD	$11,7 \pm 2,3$	$12,0 \pm 3,0$	NS	
	Skóra niezmięta chorobowo	minimum	8,8	7,0	
		maksimum	16,5	15,6	
Pigmentacja	średnia±SD	$37,8 \pm 5,0$	$37,9 \pm 5,3$	NS	
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	29,8	28,2	
		maksimum	47,3	46,6	
	średnia±SD	$32,5 \pm 3,0$	$34,4 \pm 4,5$	NS	
	Skóra niezmięta chorobowo	minimum	28,0	26,5	
		maksimum	38,7	41,1	

Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed rozpoczęciem leczenia w grupie 24 chorych leczonych **MIK** wynosiła $16,5 \pm 3,8$ (min. 9,0; max. 23,0), a po zakończeniu terapii wynosiła $13,1 \pm 3,5$ (min. 7,7; max. 25,2). Wartości te różniły się statystycznie istotnie ($p=0,005$). Natomiast nie obserwowano różnic w zakresie średnich wartości pomiaru pigmentacji skóry. Przed rozpoczęciem leczenia wartość ta w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła $39,0 \pm 5,7$ (min. 30,0; max 52,8), a po zakończeniu terapii $38,3 \pm 4,7$ (min. 28,1; max. 46,8). Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmiętej chorobowo wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $11,1 \pm 3,1$ (min. 5,9; max. 17,4), a średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $35,4 \pm 5,0$ (min. 27,0; max. 44,0). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry

niezmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii leczenia wynosiła $10,9 \pm 2,0$ (min. 6,5; max 14,1), natomiast średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $35,9 \pm 4,3$ (min. 26,8; max. 41,6). Różnice te nie były statystycznie istotne. Uzyskane wartości pomiarów rumienia i pigmentacji przedstawiono w tabeli 33.

Tab. 33. Wyniki pomiarów rumienia i pigmentacji w populacji chorych na AZS leczonych MIK w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Pomiar		Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności
Rumień		średnia \pm SD	$16,5 \pm 3,8$	$13,1 \pm 3,5$	p=0,005
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	9,0	7,7	
		maksimum	23,0	25,2	
		średnia \pm SD	$11,1 \pm 3,1$	$10,9 \pm 2,0$	NS
	Skóra niezmieniona chorobowo	minimum	5,9	6,5	
		maksimum	17,4	14,1	
Pigmentacja		średnia \pm SD	$39,0 \pm 5,7$	$38,3 \pm 4,7$	NS
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	30,0	28,1	
		maksimum	52,8	46,8	
		średnia \pm SD	$35,4 \pm 5,0$	$35,9 \pm 4,3$	NS
	Skóra niezmieniona chorobowo	minimum	27,0	26,8	
		maksimum	44,0	41,6	

Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo przed rozpoczęciem leczenia w grupie 9 chorych zakwalifikowanych do **UVA1** wynosiła $18,0 \pm 2,3$ (min. 14,1; max. 22,6), a średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $42,6 \pm 6,3$ (min. 34,3; max. 52,3). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry zmienionej chorobowo po zakończeniu leczenia wynosiła $15,1 \pm 3,6$ (min. 10,0; max. 21,6), a średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $41,0 \pm 5,6$ (min. 33,0; max. 52,0). Wyniki te nie różniły się statystycznie istotnie. Średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmienionej chorobowo wyznaczona przed rozpoczęciem leczenia wynosiła $10,6 \pm 2,0$ (min. 8,7; max. 13,8), natomiast średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $34,9 \pm 2,3$ (min. 32,2; max. 40,2). Z kolei średnia wartość pomiaru rumienia w obrębie skóry niezmienionej chorobowo wyznaczona po zakończeniu terapii leczenia wynosiła $12,5 \pm 2,8$ (min. 8,0; max. 17,5), a średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry $34,0 \pm 13,7$ (min. 4,4;

max. 43,2). Różnice te nie były statystycznie istotne. Uzyskane wartości pomiarów rumienia i pigmentacji przedstawiono w tabeli 34.

Tab. 34. Wyniki pomiarów rumienia i pigmentacji w populacji chorych na AZS leczonych UVA1 w obrębie skóry zmienionej i niezmienionej chorobowo przed i po zakończonym leczeniu.

Pomiar	Parametr (j.)	Przed rozpoczęciem terapii	Po zakończeniu terapii	Poziom istotności	
Rumień	średnia±SD	18,0 ± 2,3	15,1 ± 3,6	NS	
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	10,0		
		maksimum	21,6		
	średnia±SD	10,6 ± 2,0	12,5 ± 2,8		
	Skóra niezmieniona chorobowo	minimum	8,7		8,0
		maksimum	13,8		17,5
Pigmentacja	średnia±SD	42,6 ± 6,3	41,0 ± 5,6	NS	
	Skóra zmieniona chorobowo	minimum	33,0		
		maksimum	52,0		
	średnia±SD	34,9 ± 2,3	34,0 ± 13,7		
	Skóra niezmieniona chorobowo	minimum	32,2		4,4
		maksimum	40,2		43,2

Dalszej analizie poddano różnice w średnich pomiarach rumienia i pigmentacji pomiędzy skórą zmienioną i niezmienioną chorobowo przed rozpoczęciem terapii, jak i po zakończonym leczeniu. Uzyskano statystycznie istotne różnice w średnich pomiarach rumienia i pigmentacji w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS, jak i poszczególnych podgrup leczonych według różnych schematów terapeutycznych ($p < 0,05$). Natomiast w analogicznej analizie w/w parametrów dokonanej po zakończonym leczeniu obserwowano statystycznie istotne różnice w średnich wartościach pomiaru rumienia w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS i jedynie w podgrupie leczonej MIK, a w przypadku średniego pomiaru pigmentacji różnicę statystycznie istotną obserwowano w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS.

4.2.4.2 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji u chorych na atopowe zapalenie skóry z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego.

Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w pomiarze rumienia i pigmentacji skóry pomiędzy grupami chorych na AZS różniącymi się stopniem nasilenia procesu chorobowego wyrażonego w skali W-AZS oraz EASI, a także W-AZS I. U chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym według wskaźnika W-AZS średnia wartość rumienia i pigmentacji wynosiła odpowiednio $19,1 \pm 4,2$ oraz $38,9 \pm 7,2$, a w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim $17,9 \pm 4,5$ oraz $39,6 \pm 11,2$. Porównywalne wartości pomiarów rumienia i pigmentacji obserwowano w zależności od wielkości wskaźnika EASI (rumień $16,2 \pm 8,2$ oraz $17,2 \pm 3,1$; pigmentacja: $38,3 \pm 5,1$ oraz $40,3 \pm 6,5$) oraz W-AZS I (rumień: $16,1 \pm 5,5$ oraz $18,1 \pm 3,7$; pigmentacja: $38,5 \pm 12,0$ oraz $40,1 \pm 6,0$).

4.2.4.3 Wyniki pomiaru rumienia i stopnia pigmentacji w grupie kontrolnej B.

Średnia wartość pomiaru rumienia w grupie 15 osób zdrowych wynosiła $11,0 \pm 1,9$ (min. 6,8; max. 13,0), natomiast średnia wartość pomiaru pigmentacji skóry wynosiła $35,3 \pm 3,5$ (min. 29,8; max. 43,5).

Analizie porównawczej poddano wyniki pomiaru rumienia i pigmentacji osób chorych na AZS i grupy kontrolnej B. Uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy pomiarem rumienia i pigmentacji skóry zmienionej zapalnie chorych na AZS przed rozpoczęciem leczenia i pomiarem rumienia i pigmentacji skóry osób zdrowych ($p < 0,001$; $p = 0,01$), a także pomiędzy pomiarem rumienia i pigmentacji skóry zmienionej zapalnej po zakończonej terapii i pomiarem rumienia i pigmentacji skóry osób zdrowych ($p = 0,002$; $p = 0,009$). W odniesieniu do pomiarów rumienia i pigmentacji skóry niezmienionej chorobowo u chorych na AZS nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic w porównaniu do pomiaru rumienia i pigmentacji skóry osób zdrowych.

4.2.4.4 Wyniki badania histologicznego w grupie 16 chorych na atopowe zapalenie skóry.

W badaniu mikroskopowym wycinków skóry pobranych od 16 chorych na AZS stwierdzono cechy histologiczne wskazujące głównie na odczynowe zmiany w obrębie naskórka w postaci hiperkeratozy, wydłużenia brodawek oraz parakeratozy, a także obserwowano nieznaczną spongiozę. Dominującą komórką w nacieku zapalnym były limfocyty T, które wykazano w biopsji u wszystkich badanych.

W tabeli 35 zestawiono badane parametry histologiczne ocenione przez patomorfologa w skali od 0 do 4 pkt. (zgodnie z założeniami przedstawionymi w podrozdziale 3.2.3.3).

Tab. 35. Wyniki badania histologicznego wycinków skóry pobranych od 16 chorych na AZS w skali od 0 do 4 pkt.

NR pacjenta	hiperplazja	hiperkeratoza	parakeratoza	spongioza	liczba nacieków zapalnych	nasilenie nacieków zapalnych
1	3	4	2	1	4	3
2	4	4	4	1	4	4
3	2	1	1	1	4	4
4	2	1	1	1	1	1
5	1	1	0	0	1	1
6	1	1	1	0	1	2
7	3	4	1	2	3	4
8	3	4	4	0	3	2
9	1	2	1	0	1	1
10	2	1	0	0	3	2
11	3	4	4	0	3	4
12	2	1	1	1	2	2
13	2	4	0	0	3	3
14	2	2	4	0	2	3
15	1	1	0	0	1	1
16	3	4	3	0	1	1

4.2.4.5. Wyniki oceny zależności pomiędzy badaniem histologicznym wycinków skóry pobranych od 16 chorych na atopowe zapalenie skóry a parametrami ultrasonograficznymi wyznaczonymi przed rozpoczęciem leczenia.

Obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy stopniem hiperplazji naskórka a grubością SLEB ($R=0,58$; $p=0,02$), natomiast w odniesieniu do pomiaru echogenności skóry zależności tej nie stwierdzono. Ponadto wykazano statystycznie znaczącą zależność pomiędzy grubością SLEB a następującymi parametrami: stopniem hiperkeratozy naskórka ($R=0,57$; $p=0,04$), stopniem parakeratozy ($R=0,58$;

p=0,02) oraz stopniem spongiozy (R= 0,54; p=0,03). Liczba nacieków zapalnych korelowała istotnie z echogennością skóry (R= - 0,68; p=0,003) oraz grubością SLEB (R= 0,76; p<0,001). Wykazano także statystycznie istotną zależność pomiędzy nasileniem nacieków zapalnych a grubością SLEB (R= 0,63; p=0,008). Istotne statystycznie korelacje zestawiono w tabeli 36.

Tab. 36. Wyniki oceny zależności pomiędzy badaniem histologicznym wycinków skóry 16 chorych na AZS a parametrami ultrasonograficznymi wyznaczonymi przed rozpoczęciem leczenia.

Para zmiennych	Współczynnik korelacji	Poziom istotności statystycznej
hiperplazja & SLEB (mm)	0,58	p=0,02
hiperkeratoza & SLEB (mm)	0,57	p=0,04
parakeratoza & SLEB (mm)	0,58	p=0,02
spongioza & SLEB (mm)	0,54	p=0,03
liczba nacieków zapalnych & echogenność (%)	-0,68	p=0,003
liczba nacieków zapalnych & SLEB (mm)	0,76	p<0,001
nasilenie nacieków zapalnych & SLEB (mm)	0,63	p=0,008

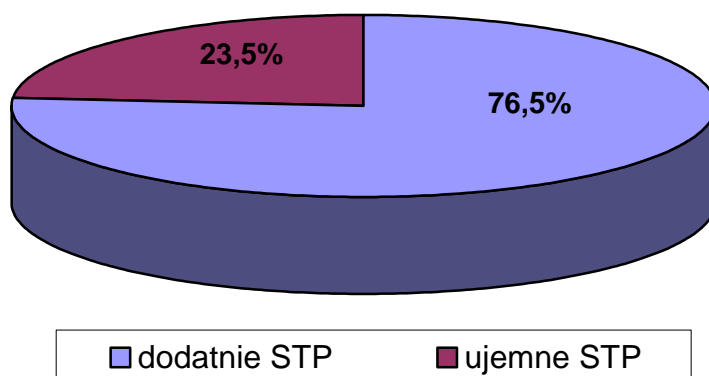
4.2.5 Wyniki badań alergologicznych w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.

4.2.5.1 Wyniki skórnych testów punktowych.

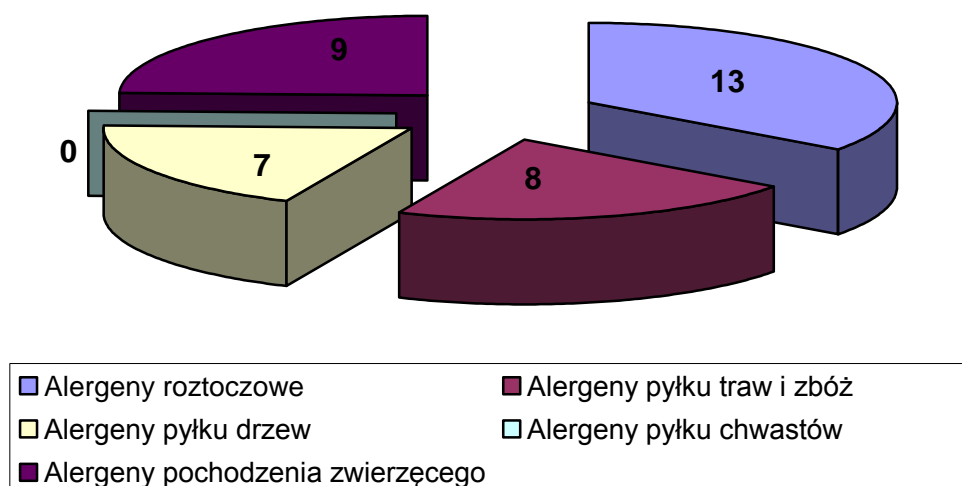
Skórne testy punktowe zostały przeprowadzone w grupie 17 chorych na AZS (30,9%). U pozostałych 38 badanych (69,1%) nie wykonano STP z powodu nasilonych zmian skórnych i niemożności czasowego odstąpienia od leczenia lekami przeciwhistaminowymi.

Wśród pacjentów, u których przeprowadzono STP 13 chorych (76,5%) prezentowało dodatni wynik testu w odniesieniu do przynajmniej jednego alergenu, a u pozostałych 4 badanych (23,5%) wyniki testów były ujemne. Wyników wątpliwych w badanej grupie chorych nie stwierdzono. Częstość występowania dodatnich wyników STP z uwzględnieniem poszczególnych alergenów powietrzno pochodnych przedstawiono na rycinie 19 i 20.

Ryc. 19. Odsetek dodatnich oraz ujemnych wyników STP w grupie 17 chorych na AZS.



Ryc. 20. Liczba dodatnich wyników STP z uwzględnieniem rodzaju uczulającego alergenu powietrzno pochodnego w grupie 17 chorych na atopowe zapalenie skóry.



4.2.5.2 Wyniki oznaczeń całkowitego stężenia IgE w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone w grupie 47 chorych na AZS (85,4%). U 39 badanych (83%) stężenie cIgE przekraczało odpowiednią do wieku normę, podczas gdy u 8 badanych (17%) stężenie cIgE było prawidłowe. Średnie stężenie cIgE wynosiło 2310 ± 2164 kU/l, przy minimalnej

wartości 17,6 kU/l i maksymalnej 5000 kU/l. Wartość >5000 kU/l stwierdzono u 9 chorych (19,1%).

4.2.5.3 Wyniki oceny zależności pomiędzy całkowitym stężeniem IgE w surowicy chorych na atopowe zapalenie skóry a nasileniem stanu zapalnego oraz parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi.

Stwierdzono statystycznie istotną korelację pomiędzy wartościami surowiczych stężeń cIgE i nasileniem procesu chorobowego ocenionego za pomocą skali W-AZS ($R= 0,44$, $p=0,002$) oraz EASI ($R=0,57$, $p<0,001$), a także wskaźnikiem W-AZS I ($R= 0,39$, $p=0,008$).

Obserwowano również statystycznie istotną korelację pomiędzy wartościami surowiczych stężeń cIgE i pomiarem rumienia ($R= 0,48$, $p=0,007$) oraz pomiarem stopnia pigmentacji ($R= 0,47$, $p=0,009$), a także grubością SLEB w skórze zmienionej chorobowo ($R= 0,45$, $p=0,002$). W odniesieniu do pozostałych analizowanych parametrów istotnych zależności nie stwierdzono.

4.2.6 Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego oraz parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi w całej grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.

Stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS i pomiarem TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo ($R= 0,33$; $p=0,01$), natomiast w odniesieniu do skóry zwykłotowej takiej zależności nie wykazano. Obserwowano również statystycznie istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS i pomiarem echogenności skóry zmienionej chorobowo ($R= - 0,63$; $p<0,001$; ryc. 21). Natomiast nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do echogenności skóry niezmienionej chorobowo, a także pomiaru SLEB wyznaczonego w zakresie zmian skórnych, jak i skóry wolnej od zmian chorobowych. Nie stwierdzono

statystycznie znamiennej zależności pomiędzy wskaźnikiem W-AZS a pomiarem rumienia i pigmentacji, a także nawilżeniem naskórka.

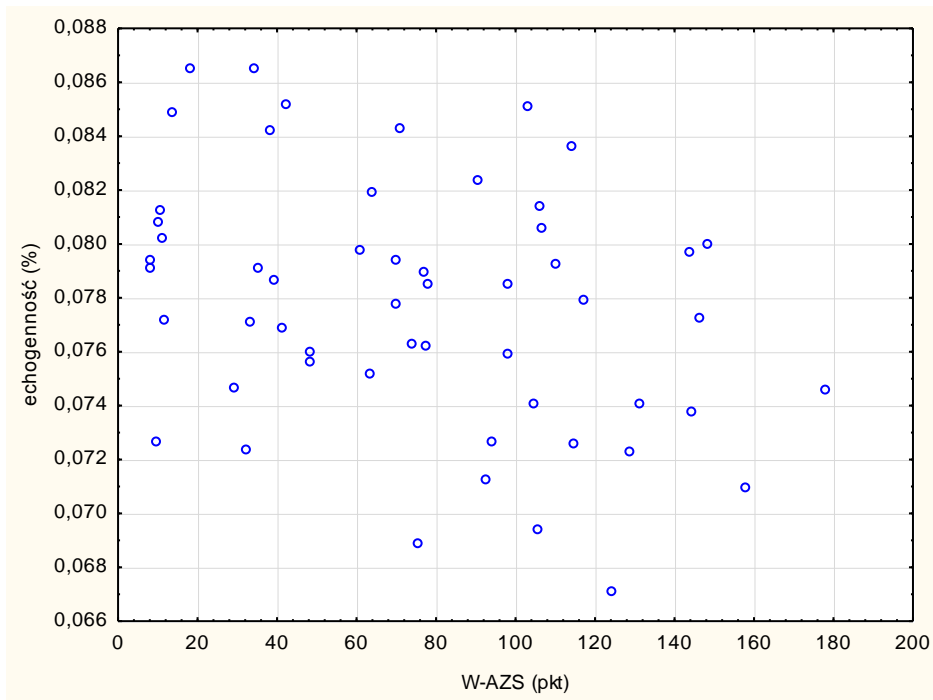
Wykazano również znamiennej statystycznie zależność pomiędzy wskaźnikiem EASI i pomiarem SLEB wyznaczonym w zakresie skóry zmienionej zapalnie ($R= 0,34$; $p=0,01$; ryc. 22). W odniesieniu do pozostałych parametrów oraz skóry chorobowo niezmienionej zależności nie obserwowano.

Analizując korelacje pomiędzy wskaźnikiem W-AZS I i badanymi parametrami, stwierdzono istotną statystycznie zależność w odniesieniu do pomiaru TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo ($R= 0,36$; $p=0,006$) oraz grubości SLEB wyznaczonej w zakresie zmian skórnych ($R= 0,46$; $p<0,001$), a także echogenności skóry zmienionej zapalnie ($R= -0,38$; $p=0,04$). W odniesieniu do pozostałych parametrów, z uwzględnieniem skóry niezienionej chorobowo zależności nie obserwowano. Wyniki oceny zależności pomiędzy wskaźnikiem W-AZS, EASI oraz TEWL a parametrami ultrasonograficznymi zestawiono w tabeli 37.

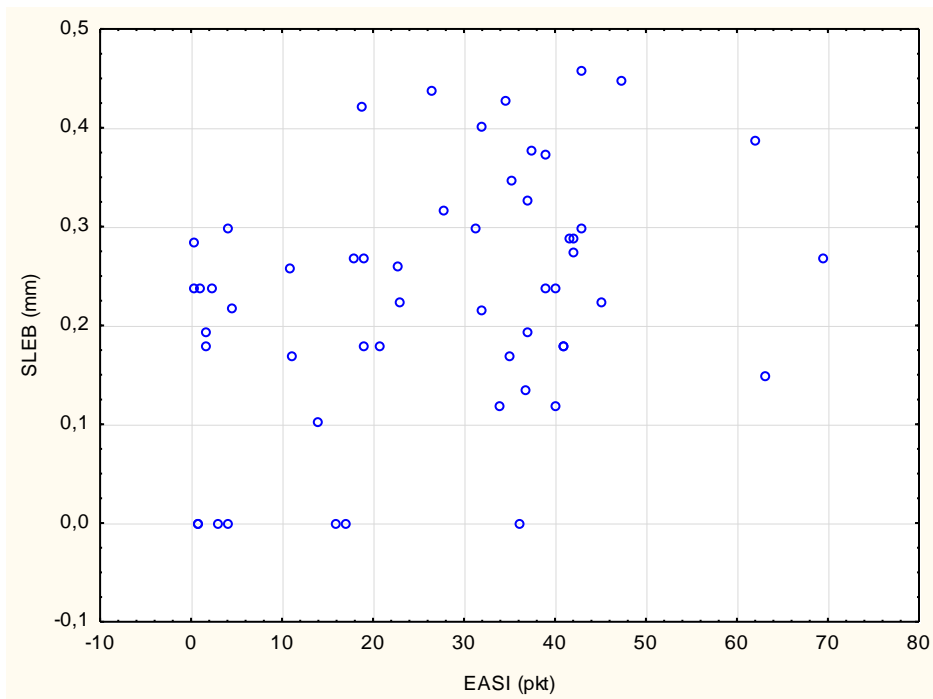
Tab. 37. Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu klinicznego a parametrami ultrasonograficznymi i TEWL.

Para zmiennych	Współczynnik korelacji	Poziom istotności statystycznej
W-AZS (pkt.) & TEWL ($g/m^2/h$)	0,33	$p=0,01$
W-AZS (pkt.) & echogenność (%)	-0,63	$p<0,001$
W-AZS I (pkt.) & TEWL ($g/m^2/h$)	0,36	$p=0,006$
W-AZS I (pkt.) & SLEB (mm)	0,46	$p<0,001$
W-AZS I (pkt.) & echogenność (%)	-0,38	$p=0,04$
EASI (pkt.) & SLEB (mm)	0,34	$p=0,01$

Ryc. 21. Zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS i pomiarem echogenności skóry wyznaczonym w zakresie skóry zmienionej chorobowo u chorych na AZS.



Ryc. 22. Zależność pomiędzy wskaźnikiem EASI i pomiarem SLEB wyznaczonym w zakresie skóry zmienionej zapalnie u chorych na AZS.



SLEB- hypoechogenne pasmo leżące tuż poniżej echa wejścia

5. DYSKUSJA

W pracy podjęto próbę weryfikacji przydatności ultrasonografii wysokiej częstotliwości do monitorowania efektów terapii atopowego zapalenia skóry. Szczególną uwagę zwrócono na możliwość porównania stopnia nasilenia zmian skórnych u chorych na AZS przed i po leczeniu, ale również wnikliwym badaniom poddano skórę wolną od zmian chorobowych.

5.1 Omówienie wyników badania podmiotowego i przedmiotowego.

W badanej populacji chorych na AZS nieznaczną przewagę pod względem liczebności stanowili pacjenci płci męskiej 52,7%, natomiast chorych płci żeńskiej było 47,3%. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi AZS obserwuje się częściej wśród płci żeńskiej, która cierpi na tę chorobę ok. 2,6 razy częściej niż pacjenci płci męskiej (Ring, 2006). Obecnie nie istnieje racjonalne wytłumaczenie tego zjawiska, ale uważa się, że płeć żeńska obok wczesnego początku choroby i współwystępowania innych chorób atopowych należy w AZS do cech rokowniczo niekorzystnych (Rystedt, 1985).

Z chwilą opracowania kryteriów diagnostycznych AZS w 1980 r. przez Hanifina i Rajkę, powstał zbiór przydatnych i ciągle aktualnych cech klinicznych tego schorzenia. Do rozpoznania AZS niezbędne jest stwierdzenie u pacjenta przynajmniej 3 z 4 kryteriów większych i 3 z 23 kryteriów mniejszych (Hanifin, 1980). Tak znaczna liczba kryteriów diagnostycznych wskazuje na różnorodność objawów klinicznych związanych z AZS, z jakimi może spotykać się lekarz w codziennej praktyce klinicznej. W badanym materiale 80% chorych spełniało wszystkie 4 kryteria większe, natomiast 20% spełniało 3 kryteria. U wszystkich chorych dominującym objawem podmiotowym był uporczywy świąd skóry. W opinii Engamana i wsp. świąd skóry należy do pierwotnych symptomów choroby i prowadzi do powstawania zmian skórnych („*itch that rashes, not an itching rash*”) (Engman, 1936). Z kolei zgodnie z teorią Hanifina, zmiany skórne, które nie swędzą, nie mogą być uważane za AZS (Gliński, 2002).

Istotną cechą atopii jest dodatni osobniczy lub rodzinny wywiad w kierunku innych chorób atopowych. W badanej grupie chorych rodzinny wywiad atopowy był

dotadni u 47,3% badanych, natomiast osobniczy u ponad połowy chorych (52,7%). Najczęstszym towarzyszącym schorzeniem atopowym w grupie chorych na AZS był alergiczny nieżyt nosa, obserwowany u 27% chorych. Ponadto u 20% chorych stwierdzono astmę i 20% badanych cierpiało dodatkowo na alergiczny nieżyt spojówek. Dane te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami innych autorów. Możliwość współwystępowania chorób dróg oddechowych jest stosunkowo wysoka i wynosi 40-60%, przy czym najczęściej w grupie chorych na AZS stwierdza się pyłkowicę (Silny, 1999). Według analizy Haahtela i wsp. aż 51% nastolatków z AZS cierpiało dodatkowo na atopowe choroby dróg oddechowych (Haahtela, 1980). Szacuje się, że ryzyko astmy w grupie chorych na AZS jest 4 - 6 razy wyższe niż w populacji ogólnej (Ring, 2006).

Poddając analizie częstość występowania kryteriów mniejszych u chorych objętych badaniem stwierdzono, że najczęstszym była suchość skóry, którą obserwowano u każdego z nich. Sucha skóra (*xerosis*, *sebastasis*) należy do głównych cech klinicznych widywanych w AZS (Silny, 2010). Jej równie częste występowanie potwierdzają badania innych autorów. Według wcześniejszych doniesień z ośrodka poznańskiego suchość skóry obserwowano u 96% - 100% badanych (Jenerowicz 2004; Marciniak, 2008). Klinicznie suchość skóry charakteryzuje szorstkość i tendencja do drobnopłatkowego złuszczenia. Obecnie uważa się, że cecha ta stanowi wyraz defektu czynnościowego i funkcjonalnego bariery skórnej (Proksch, 2006).

Drugim co do częstości występowania kryterium mniejszym był biały dermografizm, który występował u 42 chorych. Objaw ten jest unikalną właściwością skóry chorych na AZS, chociaż warto wspomnieć, że można go obserwować niekiedy wśród osób zdrowych, ale jedynie w niewielkim odsetku przypadków (Marciniak, 2008). Zjawisko to najprawdopodobniej świadczy o zaburzeniach reaktywności naczyniowej. Według Kortiga biały dermografizm został po raz pierwszy opisany w 1858 r. przez Mareya, chociaż wówczas jego występowania nie wiązano z AZS (Ring, 2006). Objaw ten występuje głównie u chorych po 30. roku życia, zwłaszcza w obrębie skóry zlichenifikowanej (w 86% przypadków), nieco rzadziej w obrębie skóry suchej (w 76% przypadków) (Uehara, 1977).

Kolejnymi częstymi kryteriami mniejszymi w analizowanej grupie chorych było zaostrzenie choroby pod wpływem stresu, obserwowane u 34 badanych, a także podwyższone stężenie cIgE w surowicy (36 chorych). Surowicze stężenia IgE

przekraczające wartości prawidłowe obserwuje się w przypadku 80% chorych na AZS, zatem poziomy tej immunoglobuliny pozostające w granicach normy nie wykluczają rozpoznania choroby (Leung, 2004; Silny, 2010). Pozostałe kryteria mniejsze występowały z mniejszą częstością. U żadnego z badanych nie stwierdzono poronnej rybiej łuski, u nikogo nie rozpoznano także zaćmy oraz stożka rogówki. Dane te mogą wskazywać na mniejszą diagnostyczną przydatność tych kryteriów w rozpoznawaniu AZS. Co ciekawe, analiza częstości kryteriów mniejszych różni się w zależności od regionu. Przykładowo w populacji japońskiej zaćma występuje szczególnie często i może dotyczyć 17-30% chorych na AZS (Taniguchi, 1999).

Wszyscy pacjenci objęci badaniem zgłosili się do Kliniki Dermatologii UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu zaostrzenia zmian skórnych w przebiegu AZS. Na podstawie analizy danych uzyskanych w trakcie wywiadu lekarskiego, stopnia nasilenia dolegliwości skórnych oraz wcześniejszych terapii u chorego podejmowano jeden z 3 możliwych schematów leczniczych: mGKS (grupa 20 chorych), MIK (25 chorych) oraz fototerapia UVA1 (grupa 10 chorych). Dodatkowo u każdego chorego dozwolone było stosowanie leków przeciwhistaminowych i zalecono właściwą pielęgnację skóry. Proponowane rodzaje terapii stanowią uznaną formę leczniczą w przypadku zaostrzenia stanu dermatologicznego u chorych na AZS, rekomendowaną w konsensusach leczniczych zarówno polskich, jak i światowych grup specjalistów (Darsow, 2009; Silny, 2010). W niniejszej pracy w największej liczbie przypadków (u 45% chorych) zastosowano terapię z wykorzystaniem takrolimusu aplikowanego na zmiany skórne 2-krotnie w ciągu doby. Jest to szczególnie polecana opcja terapeutyczna z uwagi na duży profil bezpieczeństwa i możliwość stosowania na obszary skóry, w obrębie których nie zaleca się stosowania mGKS (Silny, 2009; Silny, 2010). Trzydzieści sześć procent badanych leczonych było w sposób klasyczny, tj. z udziałem mGKS (głównie na bazie hydrokortyzonu), przy czym terapia ta realizowana była zazwyczaj w warunkach szpitalnych. Najmniejsza liczba chorych na AZS została poddana fototerapii UVA1 (18% badanych), która w Polsce stanowi względnie nową, alternatywną możliwość leczniczą (Silny, 2010). Naświetlania wdrożono głównie u chorych, u których zawiodły klasyczne formy terapii miejscowych. Pacjenci ci w wywiadzie podawali poprawę zmian skórnych w miesiącach letnich, nie wykazywali nadwrażliwości na promieniowanie UV i nie pobierali leków fototoksycznych

i fotoalergizujących. Jednak jednym z istotnych elementów determinujących liczbę chorych, u których wdrożono fototerapię, były koszty związane z dojazdem do miejsca naświetlań.

Długość terapii była zróżnicowana i wahała się od 6 do 40 dni (średnio $16,7 \pm 9,6$ dni). Najkrótszy okres terapii do momentu poprawy stanu dermatologicznego obserwowano wśród chorych leczonych w sposób klasyczny w trakcie hospitalizacji (średnio 9 dni). Szybka poprawa u tych pacjentów wiązała się z drogą podania leków (leki przeciwhistaminowe dożylnie, w uzasadnionych przypadkach antybiotyk) oraz intensywną pielęgnacją skóry realizowaną przy pomocy wykwalifikowanego personelu pielęgniarskiego. U chorych poddanych terapii z zastosowaniem MIK średni okres do uzyskania poprawy był najdłuższy i wynosił 24 dni. Stała długość terapii (20 naświetlań) dotyczyła chorych poddanych fototerapii UVA1. Jedynie u 1 chorej przeprowadzono łącznie 8 naświetlań w okresie 21 dni (dłuższe przerwy związane z utrudnionym dojazdem spowodowanym odległością zamieszkania od miejsca naświetlań). Naświetlania prowadzono z zastosowaniem zróżnicowanych dawek (od 30 do 120 J/cm^2), w zależności od indywidualnej tolerancji chorego i reakcji na terapię. Tak jak wspomniano na wstępie, nie istnieje sztywny schemat terapeutyczny z zastosowaniem UVA1 w AZS (Silny, 2010). Większość autorów jest zgodna co do długości terapii (3 tygodnie), jednak wielkość dawki jest nadal dyskutowana. Krutmann stosował wysokie dawki 120 J/cm^2 z dobrym efektem, natomiast inni badacze wskazują na porównywalną skuteczność dawek średnich (Krutmann, 1992; York, 2010). Z pewnością kwestia efektywnej dawki w trakcie fototerapii UVA1 powinna być przeanalizowana na większym materiale badawczym.

Problem obiektywnej oceny stanu dermatologicznego u chorych na AZS wydaje się niezwykle istotny, szczególnie w aspekcie porównywania efektów terapii z zastosowaniem nowych metod terapeutycznych. Dokładna ocena rozległości i stopnia nasilenia zmian skórnych w przebiegu AZS jest ważna, aby móc w sposób ilościowy skalkulować stopień zaawansowania choroby. Obecnie w celu określenia rozległości procesu chorobowego wykorzystuje się „regułę dziewiątek”, a nasilenie zmian skórnych jest szacowane na podstawie klasyfikacji ostrych i przewlekłych wykwitów skórnych w różnych skalach (przykładowo od 0-3, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 3 maksymalne ich nasilenie). Jednak wydaje się, że taki sposób oceny jest w dużym stopniu uzależniony od subiektywnej oceny badającego. Ocena kliniczna

dokonana przez 2 klinicystów może się różnić, co wskazuje na niedokładność niniejszych metod i brak ich standaryzacji (Schmitt, 2007).

Na przestrzeni ostatnich 3 dekad badacze zaproponowali szereg punktowych wskaźników do oceny AZS. Jak dotąd funkcjonuje 56 różnych skal, które wykorzystano przynajmniej w 94 badaniach. Natomiast walidność została potwierdzona w przypadku SCORAD oraz EASI (Schmitt, 2007). W niniejszym badaniu w celu porównania stanu dermatologicznego chorych na AZS dokonano oceny obiektywnej (USG, TEWL, korneometria) i subiektywnej, do której wykorzystano punktowy wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych W-AZS oraz skalę EASI (Silny, 1999; Hanifin, 2001). Wskaźnik W-AZS w sposób niezwykle szczegółowy umożliwia ocenę kliniczną każdego obszaru ciała i dodatkowo analizuje objawy podmiotowe, takie jak świąd i zaburzenia snu. Skala EASI wywodzi się od uznanej skali stosowanej w ocenie łuszczycy, czyli PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Jest skalą prostą, która w szybki sposób pozwala ocenić zaawansowanie AZS, jednak mniej dokładną od wskaźnika W-AZS (Gliński, 2004).

W grupie 55 chorych na AZS w wyniku zastosowanego leczenia uzyskano poprawę stanu dermatologicznego wyrażoną statystycznie istotnym zmniejszeniem wartości wskaźnika W-AZS. Mediana wskaźnika W-AZS przed zastosowaniem terapii w grupie wszystkich chorych wynosiła 74,5 pkt., natomiast po leczeniu obniżyła się do wartości 38,2 pkt. Największą grupę przed rozpoczęciem leczenia stanowili chorzy w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim (chorzy z W-AZS ≥ 70 pkt.), których było 52,7%. Chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym (W-AZS < 70 pkt.) było nieznacznie mniej, tj. 47,3%. Podgrupę chorych na AZS, których stan kliniczny określono jako średnio ciężki i ciężki tworzyli głównie chorzy poddani naświetlaniom (10 badanych) oraz leczeni w sposób klasyczny (15 badanych), natomiast do podgrupy o lekkim i umiarkowanym nasileniu zmian skórnych zaliczono przede wszystkim pacjentów leczonych za pomocą MIK (21 badanych).

Podobne obserwacje w odniesieniu do poprawy stanu dermatologicznego obserwowano analizując wyniki skali EASI, której mediana przed zastosowaniem leczenia wynosiła 26,6 pkt., a po jego zakończeniu obniżyła się statystycznie znamienne do wartości 13,3 pkt. Ocena przy pomocy skali EASI ujawniła, że największy odsetek chorych przed włączeniem terapii stanowili również pacjenci w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim. Wartość wskaźnika EASI ≥ 30 pkt. uzyskało 50,9% badanych i taką punktację stwierdzono u większość chorych

leczonych UVA1 (7 badanych) oraz u ponad połowy pacjentów poddanych terapii klasycznej (11 badanych). Do podgrupy o lekkich i umiarkowanych zmianach skórnych według EASI (<30 pkt.) zakwalifikowano 49,1% chorych i byli to przede wszystkim pacjenci, u których zastosowano MIK (17 badanych).

Na uwagę zasługuje fakt, że w ocenie stanu klinicznego chorych na AZS dokonanej przy pomocy wskaźnika W-AZS oraz EASI w skali obserwowano podobieństwo, chociaż, tak jak wspomniano powyżej, istnieją pewne różnice. Wskaźnik W-AZS uwzględnia objawy podmiotowe, które u niektórych chorych pomimo nieznacznych zmian skórnych mogą być bardzo dokuczliwe. Poza tym wskaźnik ten, w odróżnieniu od skali EASI, szczegółowo rozróżnia zmiany ostre od przewlekłych, co ma bezpośrednie przełożenie na ostateczną liczbę punktów (Silny, 1999; Hanifin 2001). Dotychczas w literaturze brak jest badań porównujących obie skale. W niniejszej pracy uzyskano statystycznie istotną zależność pomiędzy skalą W-AZS oraz EASI w odniesieniu do stanu klinicznego przed rozpoczęciem leczenia ($R= 0,86$; $p<0,001$) oraz po jego zakończeniu ($R= 0,97$; $p<0,001$).

Również w przypadku oceny dolegliwości świądowych, zastosowane schematy terapeutyczne pozwoliły na ich redukcję i tym samym ułatwienie chorym zasypiania. Obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wartości wskaźnika W-AZS I z 16,1 pkt. do 6,0 pkt. Większość badanych pacjentów (67,3%) cierpiała z powodu niewielkich i umiarkowanych dolegliwości podmiotowych (W-AZS I <20 pkt.). Największe nasilenie objawów podmiotowych prezentowali chorzy poddani naświetlaniom, natomiast w podgrupie o niewielkich i umiarkowanych dolegliwościach świądowych znajdowali się głównie chorzy leczeni MIK (20 chorych) oraz znaczna część pacjentów poddanych terapii klasycznej (14 badanych).

Reasumując, można stwierdzić, że chorych o najmniej nasilonych i rozległych zmianach skórnych kwalifikowano do MIK (choć terapię tę stosowano również u chorych w stanie klinicznym ciężkim, jako alternatywę do przewlekłego stosowania mGKS), pacjentów w stanie klinicznym cięższym poddawano terapii klasycznej, a chorych o najwyższych wartościach wskaźników W-AZS i EASI leczono UVA1. Według konsensusów dotyczących terapii AZS każdy ze schematów, jaki zastosowano w niniejszej pracy może być równolegle stosowany w przypadkach zaostrzenia choroby. Jednak ostateczna decyzja, co do rodzaju terapii powinna być rozpatrywana w sposób indywidualny (Darsow, 2009; Silny, 2010). Pomimo uznanej skuteczności i bezpieczeństwa MIK, jest to nadal leczenie drogie, co ogranicza

w znacznym stopniu jego zastosowanie w przypadkach bardziej uogólnionych zmian skórnych. Jak wykazano w badaniach, skuteczność UVA1-terapii jest porównywalna do mGKS, jednak ze względu na szereg przeciwwskazań i dostępność terapii, jest proponowana głównie w przypadkach częstych nawrotów choroby, o znacznym nasileniu i rozległości zmian skórnych, kiedy zawiodły alternatywne sposoby leczenia (Krutman, 1998; Silny, 2010).

5.2 Omówieniu wyników badania ultrasonograficznego skóry.

Ultrasonografia wysokiej częstotliwości jest jedną z najnowocześniejszych metod obrazowania skóry ludzkiej o bardzo szerokim wachlarzu wskazań i znajduje zastosowanie zarówno w dermatologii, kosmetologii, jak i onkologii (Szymańska, 2000; Polańska, 2011). Pierwotnie HF-USG używano w celu określenia grubości skóry, jednak w kolejnych latach zastosowania tej metody znacznie się poszerzyły (Alexander, 1979; Serup, 1995). W niniejszej pracy zastosowano HF-USG jako główną metodę badawczą w celu zweryfikowania jej przydatności do monitorowania efektów leczenia AZS i porównania obrazu ultrasonograficznego skóry przed zastosowaniem terapii i w ostatnim dniu jej trwania.

Na obraz sonograficzny zdrowej skóry składają się 3 warstwy (co w sposób szczegółowy omówiono w rozdziale „Materiał i metody”), które jedynie w uproszczeniu mogą odpowiadać obrazowi histologicznemu skóry. Najbardziej zewnętrznie znajduje się silnie echogenne pasmo zwane echem wejścia, częściowo odzwierciedlające górne warstwy naskórka. Poniżej znajduje się pasmo o niższej echogenności w porównaniu do echa wejścia (o zróżnicowanych echach), będące odpowiednikiem skóry właściwej. Natomiast najgłębiej można uwidocznić obszar o niskiej echogenności, który na zdjęciu USG przedstawia się w postaci ciemnego pasma i jest odwzorowaniem tkanki podskórnej (Altmayer, 1992; Jemec, 2000). Zaburzenia i patologie dotyczące każdej z wymienionych warstw skóry, w mniej lub bardziej istotny sposób wpływają na obraz USG i zmieniają jej echogenność.

Ogólnie można przyjąć, że echogenność skóry właściwej ulega obniżeniu w przypadku pojawienia się obrzęku skóry (spongiozy), co jest prawdopodobnie związane ze zwiększeniem odległości pomiędzy włóknami kolegenowymi wskutek obecności wody (Jemec, 2000; Szymańska, 2000). Obszary o zmniejszonej

echogenności można obserwować w górnych lub dolnych warstwach skóry właściwej, co w dużym stopniu zależy od przyczyny wywołującej obrzęk. Zaobserwowano, że w przypadku zmian obrzękowych skóry spowodowanych przewlekłą niewydolnością żylną (w lipodermatosclerosis) obszary hypoechogenne lokalizują się głównie w górnych warstwach skóry właściwej, tuż pod echem wejścia, natomiast w u chorych z obrzękami wywołanymi niewydolnością serca dotyczą one przede wszystkim dolnej części warstwy siateczkowatej, przylegającej bezpośrednio do tkanki podskórnej (Gniadecka, 1995; Jemec, 2000). Inną przyczyną zmniejszonej echogenności w zakresie całej skóry, chociaż najbardziej zaznaczoną w jej górnych warstwach, mogą być zmiany o charakterze ostrego i przewlekłego wyprysku (Szymańska, 2000). Istnieją doniesienia dotyczące wykorzystania HF-USG w obiektywnej ocenie wyników naskórkowych testów płatkowych, co jest szczególnie przydatne w przypadku rozstrzygnięcia wyników wątpliwych i rozróżnienia reakcji z podrażnienia od reakcji alergicznych (Seidenari, 1992). Jako wyraźnie odgraniczone, najczęściej owalne lub okrągłe obszary o obniżonej echogenności przedstawiają się również zmiany guzowate, chociaż ostateczne zróżnicowanie na podstawie obrazu USG zmian łagodnych od złośliwych obecnie jest niemożliwe. Obrazowanie zmian nowotworowych wydaje się szczególnie przydatne w przedoperacyjnej ocenie grubości i głębokości nacieku nowotworowego, co ma istotne znaczenie prognostyczne (czerniak złośliwy), a także w pooperacyjnej kontroli doszczętności zabiegu (*follow-up*) i możliwości wczesnego wykrycia wznów (Fornage, 1995; Hayashi, 2009).

Z kolei zwiększenie całkowitej echogenności skóry obserwuje się w przypadku dermatoz związanych z nagromadzeniem włókien kolagenowych, co często współistnieje z pogrubieniem skóry (Hoffmann, 1991; Serup, 1995). Przykładowo w przebiegu chorób z kręgu twardziny (morfeizy, eozynofilowego zapalenia powięzi) dochodzi do klinicznie zauważalnego wzmocnienia spistości skóry, co w badaniu USG przedkłada się na zwiększenie jej echogenności. Od lat 90-tych badacze wykorzystują pomiar grubości skóry i zmiany jej echogenności do monitorowania efektu terapeutycznego tych chorób, podkreślając jednocześnie możliwość obiektywnej ich oceny (Serup, 1984; Szymańska, 2000; Silny, 2009). Należy jednak dodać, że w sposób istotny na obraz ultrasonograficzny niniejszych chorób wpływa ich faza kliniczna. W fazie zapalnej obserwuje się obniżenie echogenności skóry, a w fazie sklerotycznej jej zwiększenie (Silny, 2010; Polańska, 2011). Warto wspomnieć

o nieco odmiennym obrazie sonograficznym keloidów i hipertroficznych blizn, które mimo, że zbudowane są z tkanki włóknistej, uwidaczniają się jako struktury homogenne, o niskiej echogenności. Zjawisko to może wynikać ze stopnia upakowania włókien kolagenowych. W keloidach obserwuje się ciasne ułożenie włókien kolagenowych, natomiast w sklerodermii luźniejsze, co spowodowane jest obecnością większej ilości substancji międzykomórkowej (Jemec, 2000).

Atopowe zapalenie skóry należy do chorób zapalnych. Charakterystyczną cechą sonograficzną dermatoz z tej grupy jest obecność SLEB i obniżenie całkowitej echogenności skóry chorej w porównaniu do obrazu ultrasonograficznego obszarów niezmiennych (Fornage, 1995; Polańska, 2011). Według doniesień literaturowych SLEB jest wyrazem toczącego się procesu zapalnego w naskórku i w górnych warstwach skóry właściwej i może być wynikiem zarówno obrzęku warstwy brodawkowatej, jak i nacieku z komórek zapalnych (Fornage, 1995; Polańska, 2011).

W badanej grupie chorych na AZS obserwowano podwyższenie średniej echogenności skóry właściwej w momencie zakończenia terapii w porównaniu do pomiaru wykonanego przed rozpoczęciem leczenia, zarówno w zakresie zmian chorobowych, jak i skóry klinicznie niezmiennych. Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo przed leczeniem wynosiła $7,8 \pm 0,4\%$, natomiast w ostatnim dniu terapii wykazano, że średnia echogenność zwiększyła się i wynosiła $8,1 \pm 0,4\%$. Obserwowana różnica była statystycznie istotna. Zatem, z uwagi na to, że jednocześnie obserwowano poprawę stanu klinicznego, zwiększenie echogenności skóry zmienionej chorobowo świadczyć może o ustępowaniu stanu zapalnego i zmniejszaniu się obrzęku/nacieku w górnych warstwach skóry właściwej. Podobne obserwacje poczyniono analizując echogenność skóry chorej w podgrupach chorych poddanych różnym formom terapii. W każdym przypadku obserwowane zwiększenie echogenności skóry zmienionej chorobowo było statystycznie istotne (tab. 11-16). W odniesieniu do pomiaru echogenności skóry nieobjętej procesem zapalnym, jej średnia wartość przed rozpoczęciem terapii wynosiła $8,3 \pm 0,5\%$ i była wyższa w porównaniu do badania skóry zmienionej chorobowo wykonanego w tym samym czasie ($7,8 \pm 0,4\%$). Po zakończeniu terapii średnia echogenność skóry niezmiennych w całej grupie chorych nieznacznie zwiększyła się do $8,4 \pm 0,4\%$ (wynik nieistotny statystycznie). Wartość ta była wyższa od pomiaru wykonanego w miejscu zmian chorobowych po zakończeniu terapii ($8,1 \pm 0,4\%$) ($p < 0,001$). W poszczególnych podgrupach chorych objętych różnymi

schematami terapeutycznymi wyniki badania skóry niezmienionej chorobowo były podobne (tab. 11-16).

Kolejnym analizowanym parametrem ultrasonograficznym był pomiar SLEB, którego obecność w obrębie skóry chorobowo zmienionej w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem terapii uwidoczniło u większości z analizowanych chorych, bo aż w 87,3% pacjentów. Średnia grubość SLEB wynosiła wówczas $0,229 \pm 0,12$ mm. Z kolei po zakończeniu terapii średnia grubość SLEB uległa ścieńczeniu i wynosiła $0,160 \pm 0,08$ mm (różnica statystycznie istotna), przy czym u 36 pacjentów (75%) obserwowano jej całkowity zanik. Pomiaru SLEB dokonano również w podgrupach chorych poddanych różnym schematom leczniczym. Zauważono, że grubość SLEB przed rozpoczęciem terapii była największa w grupie chorych leczonych UVA1 ($0,300 \pm 0,09$ mm), co może być związane z cięższym przebiegiem choroby, co wykazano na podstawie wskaźnika W-AZS i EASI. Brak obecności SLEB w zakresie skóry zmienionej chorobowo przed włączeniem leczenia obserwowano u 12,7% badanych i wydaje się, że może to świadczyć o niewielkim stopniu nasilenia zmian skórnych u tych chorych. Mediana wskaźnika W-AZS wynosiła u tych badanych 34 pkt., natomiast u pozostałych pacjentów z widocznym SLEB była wyższa (W-AZS 78 pkt.).

Istotnym spostrzeżeniem jest stwierdzenie ujemnej korelacji pomiędzy echogennością i grubością SLEB w obrębie zmian skórnych. Zatem wraz ze spadkiem echogenności skóry obserwuje się poszerzenie SLEB ($R = -0,61$; $p < 0,001$). Zjawiska zwiększania się echogenności skóry właściwej, jak i zmniejszanie się średniej grubości SLEB należy tłumaczyć redukcją stanu zapalnego, a ca za tym idzie poprawą stanu dermatologicznego, o czym wspomiano już wyżej (Fornage, 1995, Polańska, 2011). Dowodzą temu również korelacje, jakie uzyskano pomiędzy grubością SLEB a skalą EASI ($R = 0,34$; $p = 0,01$) oraz pomiędzy echogennością skóry a wskaźnikiem W-AZS ($R = -0,63$; $p < 0,001$). Pomiary grubości SLEB i echogenności skóry mogą zatem służyć jako obiektywne parametry obrazujące ustępowanie stanu zapalnego i jednocześnie potwierdzające skuteczność zastosowanej terapii. Podobne obserwacje przedstawiła grupa niemieckich badaczy, która wykorzystwała HF-USG do oceny efektów terapii (Hoffmann, 1995). Analizie sonograficznej poddano skórę zmienioną chorobowo u 20 pacjentów z rozpoznaniem AZS, którzy byli leczeni z zastosowaniem UVA/UVB terapii oraz mGKS. W badaniu analizowano jedynie SLEB i stwierdzono, że pasmo to może zanikać całkowicie,

kiedy dochodzi do klinicznego ustąpienia zmian skórnych. Niniejsze stwierdzenie pozostaje w zgodzie z naszymi obserwacjami, ponieważ u 36 pacjentów obserwowaliśmy całkowitą redukcję SLEB w momencie poprawy stanu dermatologicznego.

Cytowane powyżej doniesienie jest jedynym z 3 dostępnych badań poruszających tematykę zastosowania HF-USG w AZS (Hoffmann, 1995; Kortig 1992; Holm; 2006). W przywołanej powyżej analizie badanie to wykonano jednak na niewielkiej liczbie chorych i tak jak wspomniano, jedynym analizowanym parametrem była ocena SLEB (Hoffmann, 1995). W innej pracy duńskich naukowców analizie poddano 101 chorych z rozpoznaniem AZS, u których przeprowadzono szereg nieinwazyjnych metod oceniających nasilenie choroby, w tym HF-USG z oceną SLEB w zakresie skóry objętej procesem chorobowym, jak i niezmienionej (Holm, 2006). Badacze ci wnioskowali, że sonografia jest jedyną metodą różnicującą skórę niezajętą chorobowo w przebiegu AZS od skóry osób zdrowych. Inne doniesienie było natomiast opisem przypadku, w którym poprawę dermatologiczną u 1 pacjenta, leczonego miejscowo furoinianem mometazonu potwierdzono ultrasonograficznie (Kortig, 1992). Czternastodniowa terapia spowodowała normalizację w zakresie echa wejścia i doprowadziła do podwyższenia echogenności górnych warstw skóry właściwej.

W jednym ze wspomnianych już powyżej badań wykazano korelację HF-USG z punktową oceną nasilenia i rozległości stanu zapalnego wyrażoną za pomocą skali SCORAD oraz ADSI (Holm, 2006). W niniejszej analizie dowiedziono, że u chorych w stanie klinicznie średnio ciężkim i ciężkim (wyrażonym za pomocą wskaźnika W-AZS) średnia echogenność skóry zmienionej zapalnie jest istotnie mniejsza i charakteryzuje się grubszym SLEB niż u chorych o lżejszym przebiegu choroby (ryc. 21 i 22). Zgodnie z tym, co wspomniano powyżej, niższej echogenności skóry towarzyszy cięższy stan zapalny. Co więcej, stwierdzono, że chorzy cierpiący z powodu bardziej nasilonych dolegliwości świadomych wykazują statystycznie znamienne grubsze średnie SLEB w porównaniu do osób z mniej uciążliwym świadem (odpowiednio 0,290 mm i 0,193 mm). Dolegliwości świadome w przebiegu AZS mogą nawet wystąpić w zakresie skóry niezmienionej zapalnie, ale powszechnie uważa się, że im bardziej nasilone i rozległe zmiany skórne, tym objawy te są bardziej dokuczliwe. Nie obserwowano natomiast związku pomiędzy stopniem nasilenia objawów podmiotowych a pomiarem echogenności skóry zmienionej

zapalnie. Ciekawym spostrzeżeniem jest natomiast brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami różniącymi się nasileniem stanu zapalnego skóry wyrażonym w skali EASI a oznaczanymi parametrami ultrasonograficznymi. Mimo obserwowanych wcześniej korelacji pomiędzy wskaźnikami W-AZS oraz EASI, może to świadczyć o mniejszej dokładności skali EASI w ocenie zaawansowania choroby w porównaniu do W-AZS. W odróżnieniu od W-AZS skala EASI nie bierze pod uwagę wykwitów pęcherzykowych, których obecność w istotny sposób zmienia obraz ultrasonograficzny.

Kolejną interesującą obserwacją stanowi możliwość uwidocznienia SLEB również w skórze klinicznie niezmienionej u części chorych na AZS. Analizując parametry ultrasonograficzne chorych na AZS zauważono, że SLEB w skórze niezmienionej chorobowo występowało u 7 chorych, co stanowiło 12,7% grupy badanej. Jego średnia grubość wynosiła średnio jedynie $0,140 \pm 0,05$ mm, i była mniejsza w porównaniu do średniej grubości SLEB obserwowanej w zmianach skórnych. Przy czym mediana wskaźnika W-AZS u tych chorych była podobna do mediany wyznaczonej na podstawie analizy całej grupy badanej i wynosiła 69,3 pkt. Zatem stopień nasilenia zmian skórnych w tych pacjentów nie różnił się od chorych niewykazujących obecności SLEB w skórze nieobjętej procesem chorobowym. Najczęściej zjawisko to występowało u pacjentów leczonych MIK (4 osoby, w porównaniu do 1 pacjenta poddanego fototerapii i 2, u których stosowano terapię klasyczną). Po zakończeniu terapii u żadnego chorego nie stwierdzono obecności SLEB obrębie skóry niezmienionej chorobowo.

We wcześniejszych badaniach ośrodka poznańskiego również uwidoczniono SLEB w skórze niezmienionej chorobowo u 40% badanych (Pazdrowska, 2011). Jest to stosunkowo nowatorskie spostrzeżenie. W cytowanym powyżej badaniu autorów duńskich przeprowadzonym na 101 chorych na AZS, SLEB w skórze niezmienionej uwidoczniono w znacznie większym odsetku badań, a jego średnia grubość była stosunkowo duża i wynosiła od 0,2-0,3 mm (Holm, 2006). Obecnie brak jest danych literaturowych tłumaczących zjawisko występowania SLEB w skórze nieobjętej procesem zapalnym u chorych na AZS. Wydaje się, że pasmo to może sugerować istnienie subklinicznego, a zatem niedostrzegalnego gołym okiem stanu zapalnego i świadczyć o dużej gotowości skóry do reagowania podrażnieniem. Zatem należy podkreślić przydatności HF-USG w wykrywaniu niewidocznych makroskopowo zaburzeń, które nieleczone w przyszłości mogą doprowadzić do rozwoju

pełnoobjawowych zmian skórnych. W tym kontekście warto byłoby rozważyć wykonanie biopsji z tego obszaru w celu wykonania badania histologicznego. Z punktu widzenia leczniczego, w takich przypadkach zastosowanie terapii proaktywnej może okazać się skuteczne.

W niniejszym badaniu wykazano również inne odchylenia w zakresie skóry wolnej od zmian. Obserwowano jej nieznacznie niższą echogenność, kiedy stan kliniczny pacjenta wykazywał znaczne nasilenie zmian skórnych, chociaż wartości te nie różniły się statystycznie istotnie. Następnie po zakończeniu terapii zauważono jej nieznaczne zwiększenie, co również wydaje się potwierdzać istnienie zaburzeń w skórze niezmienionej u chorych na AZS.

Należy dodać, że SLEB jako pierwsi stwierdzili De Rigal i wsp. w skórze zdrowej poddanej długotrwałemu działaniu promieniowania słonecznego (De Rigal, 1998). Zaobserwowano, że jego grubość koreluje z ciężkością zmian skórnych i może być wykorzystana do oceny efektów leczenia z zastosowaniem preparatów przeciwstarzeniowych. Jednak występowanie SLEB w postłonecznym starzeniu się skóry jest związane z odmiennymi zjawiskami patogenetycznymi w porównaniu do AZS i jak się wydaje zależec może, między innymi, od gromadzenia w skórze wiążących wodę glikozoaminoglikanów (Gniadecka, 1998).

W niniejszej pracy SLEB obserwowano nie tylko w AZS, ale także u części chorych z grupy kontrolnej A. W badaniach ultrasonograficznych skóry pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka T-komórkowego oraz łuszczycy plackowatej, podobnie jak w przypadku AZS, przed włączeniem zaplanowanej terapii, uwidoczniono obecność SLEB w górnych warstwach skóry właściwej. W przypadku chorych na ziarniniaka grzybiastego średnia grubość tego pasma wynosiła 0,383 mm i znacznie przewyższała średnią grubość obserwowaną w skórze zmienionej zapalnie w przebiegu AZS. Na zdjęciach ultrasonograficznych skóry pacjentów z łuszczycą przed leczeniem, poza SLEB, stwierdzono również silnie echogenne, pogrubiałe echo wejścia oraz smugowate, prostopadłe do echa wejścia zacielenia, wynikające z nagromadzenia hiperkeratotycznej łuski. W przypadku chorych na łuszczycę obserwowano pasmo SLEB, wynoszące średnio 0,518 mm, co było najwyższym wynikiem spośród tych uzyskanych w grupie chorych na AZS i z rozpoznaniem chłoniaka. Z kolei po zakończonym leczeniu w obu jednostkach chorobowych stwierdzono zwiększenie echogenności skóry, jak i ścieńczenie SLEB. U chorych na łuszczycę w ostatnim dniu terapii uwidoczniono dodatkowo wygładzenie echa wejścia

i zanik smugowatych zacienień. Natomiast w przypadku chorych z rozpoznaniem wyprysku rozsianego w górnych warstwach skóry obserwowano niższą echogenność w porównaniu do jej dolnych warstw, ale nie tak jednorodną jak w przypadku SLEB. Może to wynikać z faktu, że u 2 chorych sonogramy te wykonano w obrębie podudzi, gdzie współwystępowały cechy niewydolności żylniej. Co istotne, w zakresie skóry niezmienionej chorobowo, zarówno u chorych na łuszczycę, wyprysk, jak i ziarniniaka grzybiastego, nie stwierdzono występowania SLEB.

W związku z powyższym w zakresie sonogramów powyżej przedstawionych jednostek wykazano pewne różnice. I tak w łuszczycy, w odróżnieniu od AZS obserwuje się pogrubione echo wejścia oraz smugowate zacienienia odpowiadające najprawdopodobniej pęcherzykom powietrza uwięzionym pomiędzy łuskami. W piśmiennictwie znajdujemy sporo publikacji, w których do oceny terapii łuszczycy wykorzystywano HF-USG. Przykładowo w 1994 r. Vaillant i wsp. wykazali przydatność 20 MHz USG do monitorowania leczenia miejscowego łuszczycy plackowatej. Przed leczeniem całkowita grubość skóry w obrębie blaszki łuszczycowej była wyższa o średnio 67% w porównaniu do skóry niezajętej chorobowo. Autorzy ci obserwowali stopniowy zanik SLEB w trakcie terapii oraz redukcję grubości skóry średnio o 25% (Vaillant, 1994). W ocenie innych autorów, po usunięciu łuski w obrębie zmian łuszczycowych obserwowano zmniejszenie o 24% grubości echa wejścia i zwiększenie echogenności skóry (Hoffmann, 1995).

Zmiany skórne w ziarniniaku grzybiastym charakteryzują podobne odchylenia w badaniu USG, jak te widywane w zapalnych chorobach skóry, a więc obecność wyraźnego, grubego SLEB oraz obniżenie całkowitej echogenności skóry. Jednak u podłoża zmienionego obrazu skóry w tej jednostce chorobowej leżą całkowicie odmienne zjawiska. Jak wiadomo ziarniniak grzybiasty, jest pierwotnym chłoniakiem skóry, spowodowanym klonalnym rozrostem limfocytów Th. Opisywane odchylenia w obrazie ultrasonograficznym będą zatem spowodowane masywnym naciekiem nowotworowym (Silny, 2010; Olek-Hrab, 2011; Polańska, 2011).

Warto ponadto wspomnieć o zastosowaniu HF-USG w monitorowaniu terapii innych zapalnych chorób skóry. Badacze niemieccy wykorzystali sonografię w celu wizualizacji poprawy klinicznej u chorej poddanej 4-miesięcznej terapii izotretinoiną z powodu trądzika skupionego. Obserwowano redukcję obrzęku w warstwie brodawkowatej skóry, co było wcześniej trudne do oceny klinicznej. Autorzy ci sugerują zastosowanie HF-USG do oceny guzowatych nacieków i przetok u chorych

z ciężkimi postaciami trądziku przed włączeniem leczenia, celem uwidocznienia głębokości zmian zapalnych (Gottlober, 1997).

Analizując sonogramy skóry badanych z grupy kontrolnej B zwraca uwagę obecność jednorodnej echogenności w zakresie całej skóry objętej badaniem, a także brak SLEB. Średnia echogenność skóry osób zdrowych wynosiła 8,8% i była istotnie wyższa nie tylko od skóry zajętej chorobowo u chorych na AZS, ale i od skóry niezmięnionej, i to zarówno przed, jak i po zakończonej terapii (ryc. 19). Była również większa od echogenności skóry pacjentów z grupy kontrolnej A. Niemniej grubość skóry, jak i jej echogenność w dużym stopniu są osobniczo zmienne i zależne od indywidualnych cech każdego człowieka. Wiadomo, że wpływać na nie może płeć, rasa, wiek i miejsce wykonania badania (Southwood, 1955; Fornage, 1986). Przykładowo skóra kobiet jest cieńsza od skóry mężczyzn, ponadto skóra w obrębie kończyn dolnych jest nie tylko cieńsza, ale i bardziej echogenna niż skóra w okolicy tułowia. Jak wskazują obserwacje innych autorów skóra noworodków ma mniejszą echogenność niż skóra osób dorosłych, a w górnej części skóry osób starszych można z kolei uwidocznić SLEB (Altmeyer, 1992).

Podsumowując, należy podkreślić przydatność USG 20 MHz w monitorowaniu leczenia jednostek dermatologicznych o różnej etiologii, w tym w szczególności AZS. Istotną zaletą badania jest jego nieinwazyjność oraz możliwość powtarzania na każdym etapie terapii. Wiadomo jest, że 20 MHz USG skóry, mimo że jest metodą znacznie usprawniającą ocenę dermatologiczną, jednak z uwagi na małą rozdzielczość uzyskiwanych obrazów, nie pozwala na pełne zróżnicowanie obrazu w takim stopniu, jaki umożliwia mikroskopia. Ultrasonografia skóry nie ma szerokiego zastosowania w diagnostyce. Na podstawie sonogramów skóry nie można postawić rozpoznania. Niewątpliwie jednak jest badaniem *in vivo*, które można wykonać w sposób szybki i atraumatyczny, na każdym etapie leczenia, bez specjalnego przygotowywania chorego. Pozbawiona istotnych przeciwwskazań i działań niepożądanych, ultrasonografia nabiera szczególnego znaczenia w dermatologii pediatrycznej. Wydaje się ponadto, że metoda ta zyska zainteresowanie badaczy szczególnie w badaniach klinicznych nowo wprowadzanych leków. Jedyne ograniczenia ultrasonografii skóry związane są z trudnościami technicznymi, np. kształtem i rozmiarem głowicy oraz problemem wizualizacji zmian skórnych umiejscowionych w szczególnych lokalizacjach anatomicznych (np. okolica nosa, powiek). Niewątpliwie jednak, zastosowania ultrasonografii skóry w dermatologii

klinicznej, jak i eksperymentalnej nieustannie się poszerzają i z pewnością metoda ta na stałe uzupełni nowoczesną diagnostykę zmian skórnych.

5.3 Omówienie wyników pomiaru przeznaskórkowej utraty wody.

Pomiar TEWL jest uznanym parametrem pozwalającym w sposób obiektywny ocenić stan czynnościowy i homeostazę bariery naskórkowej (Cork, 2009; Addor, 2010). Od lat badacze wykorzystują ten wskaźnik do pomiaru stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej. Zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi, pomiar TEWL charakteryzuje niezwykłą czułość w wykrywaniu nawet subklinicznych odchyłeń (Cork, 2009; Addor, 2010). Jest wykorzystywany w wielu jednostkach chorobowych, szczególnie w tych przebiegających ze stanem zapalnym i suchością skóry (np. łuszczycy, rybiej łusce, AZS). Ponadto znajduje szerokie zastosowanie w monitorowaniu zaburzeń bariery zachodzących pod wpływem różnorodnych czynników uszkadzających. Uważa się go za czynnik predykcyjny w zakresie rozwoju kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia u chorych na AZS (Tupker, 1990).

W największym stopniu na wielkość TEWL wpływa integralność SC, która, jak wspomniano we wstępie, jest zasadniczym elementem bariery naskórkowej. Utrata wody przez naskórek przebiega głównie z udziałem dwóch mechanizmów. Jest to parowanie na drodze biernej dyfuzji oraz wydzielanie przez gruczoły ekrynowe. Według dostępnej wiedzy, pojęcie TEWL wiąże się z parowaniem wody przez skórę i jej przydatki, przy ograniczonym do minimum procesie pocenia (Chomiczewska, 2010).

Obserwowano osobniczą zmienność wielkości TEWL zależną przede wszystkim od wieku, płci, rasy, okolicy ciała, temperatury ciała, potliwości, a nawet stanu emocjonalnego. Wykazano m.in., że skóra wcześniaków charakteryzuje się wyższym i bardziej zmiennym TEWL w porównaniu do skóry noworodków donoszonych (Pinnagoda, 1990). Ponadto ujawniono że, skórę twarzy charakteryzuje wyższy wskaźnik TEWL niż wyznaczony w obrębie skóry pleców. Jest to odpowiednio 3-6 g/m²/h i 15 g/m²/h, a różnica ta wynika z grubości SC i różnic w mikrokrażeniu skórnym. W przypadku uszkodzenia SC, stopień utraty wody przez naskórek może sięgać nawet 70 g/m²/h (Addor, 2010).

Prawidłowa wartość TEWL, charakteryzująca dobrze funkcjonującą barierę naskórkową, nie przekracza $25 \text{ g/m}^2/\text{h}$, a im mniejsza wartość TEWL, tym niższa utrata wody (Chomiczewska, 2010). Spośród całej grupy chorych na AZS u 29,1% badanych przed wdrożeniem i u 70,9% po zakończeniu terapii leczenia TEWL był w granicach normy. Średnia wartość TEWL początkowo wynosiła $33,5 \pm 12,4 \text{ g/m}^2/\text{h}$ i po leczeniu obniżyła się statystycznie istotnie do $21,3 \pm 11,8 \text{ g/m}^2/\text{h}$. Biorąc pod uwagę średnie wartości TEWL w poszczególnych podgrupach chorych leczonych według różnych schematów terapeutycznych, również obserwowano statystycznie znaczne obniżenie się wartości tego wskaźnika w dniu pomiaru przeprowadzonego po kilku dniach leczenia (tab. 21-26). Warto jednak zauważyć, że w grupie leczonej fototerapią wartości TEWL były najwyższe i ich średnia wynosiła $39,7 \pm 14,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$, co jest zrozumiałe, jako że u tych badanych obserwowano najcięższy przebieg choroby.

Analizując pomiary TEWL w populacji chorych objętych badaniem ujawniono statystycznie znaczne różnice w jego średnich wartościach pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi do grup o różnym stopniu nasilenia i rozległości zmian chorobowych. U chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym średnia wartość TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo wynosiła $21,9 \pm 2,3 \text{ g/m}^2/\text{h}$, natomiast w podgrupie chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim średnia wartość TEWL była istotnie wyższa i wynosiła $37,2 \pm 15,0 \text{ g/m}^2/\text{h}$. Wskazuje to na związek pomiędzy stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej a stanem klinicznym pacjenta. Zatem TEWL zmienia się wraz z przebiegiem AZS i może przyjąć wartości prawidłowe przy braku jawnych ognisk zapalnych. W niniejszej pracy nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy stopniem nasilenia dolegliwości podmiotowych a wartością TEWL. W podgrupie chorych o lekkich, jak i ciężkich objawach świadomych wartości TEWL nie różniły się statystycznie znacznie (odpowiednio $31,5 \pm 3,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$ oraz $38,1 \pm 7,9 \text{ g/m}^2/\text{h}$). Uczucie świądu jest objawem subiektywnym i może się zdarzyć, że osoby chore na AZS z niewielkimi zmianami skórnymi mają bardzo nasilone dolegliwości świądowe i odwrotnie. Wskazuje to na złożoność problemu świądu w AZS i niewątpliwy wpływ czynników psychicznych na jego odczuwanie.

Powyższe wyniki obrazują, jak istotny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie bariery naskórkowej ma brak ostro zapalnych zmian skórnych i odbudowa płaszcza wodno-lipidowego. Każda z zastosowanych metod terapeutycznych w sposób istotny

pozwołała zredukować stan zapalny, co wraz z równolegle stosowanymi emolientami przyczyniło się do zmniejszenia TEWL. W analizie Loden i wsp. wykazano, że preparaty nawilżająco-natluszczające, które zawierają w swym składzie mocznik, redukują TEWL w skórze atopowej, ale także i zdrowej średnio po 10 dniach terapii (Loden, 1998). Zgodnie z wcześniejszymi badaniami z ośrodka poznańskiego obserwowano istotne statystycznie zwiększenie stopnia nawilżenia naskórka i zmniejszenie średniej wartości TEWL już w 1. dobie stosowania emolientu (Silny, 2009). W niniejszej pracy najkrótszy okres terapii wynosił 6 dni (terapia klasyczna) i był wystarczający do redukcji wartości TEWL.

Kolejnym rozpatrywanym zagadnieniem w grupie chorych na AZS była ocena TEWL w obrębie skóry klinicznie niezmięnionej. Średnia wartość TEWL przed rozpoczęciem terapii różniła się istotnie w porównaniu do pomiaru w ostatnim dniu jej trwania i wynosiła odpowiednio $17,8 \pm 9,3 \text{ g/m}^2/\text{h}$ i $13,3 \pm 5,3 \text{ g/m}^2/\text{h}$. Co ciekawe 8,5% chorych przed leczeniem prezentowało wartości TEWL przekraczające normę, a po leczeniu jedynie 2%. Choć średnie wartości wskaźnika TEWL mieszczą się w granicach normy przyjętych przez producenta, to obserwowano statystycznie znamiennej redukcję TEWL w skórze zdrowej pod wpływem leczenia. U chorych na AZS sucha skóra występuje w zakresie całej powierzchni ciała, a nie tylko w obrębie widocznych zmian skórnych (Proksch, 2006; Burczewska, 2007). Chorzy ci są bardziej predysponowani do rozwoju stanu zapalnego w uprzednio niezmięnionej skórze pod wpływem drażniących czynników fizycznych i chemicznych. Wykazano m. in., że u części pacjentów można wywołać zmiany skórne po założeniu płytkowych testów skórnych z alergenami powietrzno pochodnymi. Zatem skóra chorych na AZS, mimo że nie posiada jawnych ognisk klinicznych, wykazuje nieustanną gotowość do rozwoju stanu zapalnego, co przejawia się obecnością nacieku z limfocytów Th2, hiperkeratozy, naskórkowej hiperplazji oraz receptorów o wysokim powinowactwie do IgE na komórkach Langerhansa (Finlay, 1980; Uehara, 1985; Wollenberg, 2009; Silny, 2010).

Obserwacje dotyczące podwyższonych wartości TEWL w zakresie skóry pozornie zdrowej i zmienionej chorobowo są zgodne ze wcześniejszymi doniesieniami innych autorów. W badaniu Rajki pomiaru TEWL u chorych na AZS dokonywano w zakresie skóry zmienionej klinicznie oraz nieznacznie zmienionej („*mildly involved*”) w obrębie powierzchni grzbietowej dłoni (jako miejsca poddanego działaniu czynników drażniących) i w obu lokalizacjach stwierdzono zwiększenie

TEWL (Rajka, 1974). Proksch i wsp. donoszą o czterokrotnym zwiększeniu wskaźnika TEWL w skórze zmienionej klinicznie i o dwukrotnym jego zwiększeniu w obrębie skóry niezmienionej u chorych na AZS w porównaniu do skóry osób zdrowych (Proksch, 2006). Finley i wsp. dokonał analizy wskaźnika TEWL w grupie jedynie 3 pacjentów z AZS i również obserwował jego zwiększenie (Finlay, 1980). W pracy Wernera i wsp. TEWL określono w 3 lokalizacjach, w obrębie skóry przedramienia, na plecach oraz skórze dłoni (Werner, 1985). Do badania zakwalifikowano 3 grupy (zdrową kontrolę i 2 grupy z rozpoznaniem AZS: jedna bez suchości skóry, druga natomiast z towarzyszącą suchością skóry). Badacze ci obserwowali podwyższenie wartości TEWL we wszystkich lokalizacjach u chorych z suchą skórą, przy czym najwyższe wskaźniki dotyczyły skóry powierzchni grzbietowej rąk. Interesującym zagadnieniem jest związek pomiędzy TEWL a mutacją w genie filagryny, która aktualnie wiązana jest z defektem bariery naskórkowej u chorych na AZS (Nemoto-Hasebe, 2009). W doniesieniu tym z 2009 r. wykazano korelację pomiędzy niespodziewanie niskimi wartościami TEWL a obecnością mutacji genu filagryny u chorych na AZS. Chociaż dane literaturowe prezentują szereg badań dotyczących pomiaru TEWL, jednak nie znaleziono żadnego doniesienia literaturowego wykorzystującego wskaźnik ten do monitorowania efektów terapii w zakresie skóry zmienionej, jak i wolnej od zmian chorobowych.

W grupie osób zdrowych poddanych analizie wartości TEWL u wszystkich badanych mieściły się w granicach normy, a średnia wartość wskaźnika wynosiła $13,3 \pm 4,7$ g/m²/h i różniła się statystycznie istotnie od średniej wartości TEWL mierzonej u chorych na AZS w zakresie skóry zmienionej chorobowo przed i po zakończeniu terapii (odpowiednio $33,5 \pm 12,4$ g/m²/h oraz $21,3 \pm 11,8$ g/m²/h). Co więcej, średnia wartość TEWL u osób zdrowych była mniejsza w porównaniu do pomiaru dokonanego przed leczeniem również w zakresie skóry nie zajętej chorobowo u chorych na AZS ($17,8 \pm 9,3$ g/m²/h). Identyczne wartości TEWL z grupą osób zdrowych obserwowano po zakończeniu leczenia w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych u pacjentów z rozpoznaniem AZS ($13,3 \pm 5,3$ g/m²/h). Zatem skóra niezmieniona klinicznie w wyniku zastosowanej terapii osiągnęła status odpowiedni skórze osób zdrowych.

5.4 Wyniki pomiarów korneometrycznych.

Ocena stopnia nawilżenia naskórka jest kolejnym pomiarem pozwalającym określić stan czynnościowy bariery naskórkowej, bowiem jak wiadomo niedostateczne uwodnienie powoduje upośledzenie funkcji barierowych i zwiększa prawdopodobieństwo podrażnienia skóry (Darlenski, 2009). Na prawidłową zawartość wody w naskórku wpływa przede wszystkim obecność NMF oraz odpowiedni skład i struktura lipidów przestrzeni międzykomórkowej. Dzięki higroskopijnym właściwościom składników NMF, dochodzi do zatrzymania wody w naskórku na podobieństwo działania humektantu. NMF stanowi 20-30% suchej masy korneocyta i pozwala utrzymać prawidłowy stopień nawilżenia SC, nawet jego zewnętrznych warstw, przy zmiennych i wysuszających warunkach środowiska zewnętrznego.

Prawidłowa zawartość wody w SC wynosi średnio 12% i jest to najniższa wartość spośród wszystkich pozostałych warstw skóry (Moshell, 2005). W skórze właściwej znajduje się 70-80% wody, a w warstwie podstawnej naskórka znajduje się jej od 50-70%. Prawidłowa zawartość wody w SC sprzyja utrzymaniu jej integralności poprzez regulację procesu rogowacenia i złuszczenia. Przy obniżeniu ilości wody do mniej niż 10% klinicznie obserwuje się objawy suchej skóry w postaci jej szorstkości i drobnopłatkowego złuszczenia. Ponadto dochodzi do zmiany konformacji jednego z białek naskórka - keratyny alfa w postać beta, którą charakteryzuje duża kruchość. Zatem sucha skóra jest również mniej podatna na rozciąganie, mniej elastyczna, co sprzyja tworzeniu pęknięć (Noszczyk, 2010). Pomiar korneometryczny dotyczy powierzchniowych warstw naskórka o grubości 10-20 μm . Obserwuje się odwrotną zależność pomiędzy TEWL a stopniem nawilżenia naskórka i wysokiej wartości TEWL towarzyszy zwykle obniżona zawartość wody w SC (Darlenski, 2009).

W grupie chorych na AZS uzyskano statystycznie istotnie niższą średnią wartość pomiarów nawilżenia naskórka w zakresie skóry zajętej chorobowo przed wdrożeniem leczenia w porównaniu do stanu po jego zakończeniu. Wartości te wynosiły odpowiednio $19,9 \pm 7,9$ j, i $26,7 \pm 13,5$ j. Nie obserwowano różnicy statystycznie znamiennej analizując średnie pomiary korneometryczne przed i po leczeniu w obrębie skóry klinicznie niezmienionej. Średnie te były zbliżone i wynosiły przed rozpoczęciem terapii $28,5 \pm 12,5$ j., a w ostatnim dniu jej trwania $29,6 \pm 11,3$ j.

Natomiast biorąc pod uwagę rodzaj zastosowanej terapii, wykazano znamienne różnicę w zakresie skóry objętej procesem zapalnym pomiędzy pomiarem nawilżenia naskórka przed leczeniem i po jego zakończeniu w odniesieniu do pacjentów poddanych terapii klasycznej. W przypadku pozostałych chorych leczonych MIK oraz UVA1-terapią średnie pomiarów korneometrycznych były zbliżone zarówno w obrębie zmian chorobowych, jak i skóry wolnej (tab. 28-30).

Porównując stopień nawilżenia naskórka w grupie chorych na AZS z grupą osób zdrowych, zaobserwowano statystycznie niższe wartości korneometryczne w przypadku grupy badanej. Średnia uzyskana z pomiaru uwodnienia naskórka u osób zdrowych wynosiła $44,6 \pm 11,9$ j. i była znamienne wyższa nie tylko od wartości uzyskanych z obszarów zmienionych chorobowo, ale także od pomiaru korneometrycznego dokonanego w grupie chorych na AZS w obrębie skóry niezajętej chorobowo (zarówno w porównaniu do wyników uzyskanych przed, jak i po ukończeniu leczenia). Wartości te wynosiły odpowiednio $19,9 \pm 7,9$ j. oraz $26,7 \pm 13,5$ j. dla skóry objętej procesem zapalnym, a dla skóry niezmienionej chorobowo $28,5 \pm 12,5$ j. i $29,6 \pm 11,3$ j.

Ciekawą obserwacją jest brak statystycznie znamienych różnic w pomiarze nawilżenia naskórka pomiędzy grupami chorych na AZS różniącymi się stopniem dolegliwości podmiotowych oraz nasileniem stanu zapalnego wyrażonego w skali W-AZS oraz EASI. Dla porównania w doniesieniach literaturowych wskazuje się na związek pomiędzy większym nasileniem zmian skórnych i niską wartością nawilżenia naskórka (Holm, 2006). W niniejszej pracy obserwowano, że u chorych w stanie klinicznym lekkim i umiarkowanym według wskaźnika W-AZS średnia wartość pomiaru korneometrycznego wynosiła $19,6 \pm 5,3$ j., a w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim była porównywalna i wynosiła $18,1 \pm 8,5$ j. Podobne wartości pomiarów korneometrycznych obserwowano w odniesieniu do wskaźnika EASI ($21,3 \pm 6,5$ j. oraz $19,1 \pm 4$ j.) oraz W-AZS I ($20,8 \pm 5,3$ j. oraz $19,2 \pm 3,1$ j.).

Werner przeprowadził pomiar uwodnienia naskórka przy użyciu starszej wersji aparatu firmy Courage-Khazaka (Korneometer CM 420) w grupie 40 pacjentów chorych na AZS (Werner, 1986). Zaobserwował statystycznie niższą zawartość wody w naskórku u chorych z objawami suchości skóry w porównaniu do pomiaru wykonanego w obrębie klinicznie niezmienionej skóry. Co więcej, autor ten nie wykazał różnicy w poziomie nawilżenia naskórka pomiędzy skórą niezmienioną

chorobowo u pacjentów z AZS a skórą osób zdrowych, co pozostaje w sprzeczności z danymi uzyskanymi w niniejszej analizie.

Interesujące wyniki przedstawili włoscy badacze, którzy porównali stopień uwodnienia naskórka w 3 grupach: u chorych na AZS, w grupie pacjentów z łuszczycą oraz wśród osób zdrowych (Berardesca, 1990). Wszyscy pacjenci cierpiący na choroby skóry byli w stanie klinicznej remisji. Najniższy stopień uwodnienia naskórka obserwowano u chorych na AZS. Wynik ten jest w zgodzie z niniejszym badaniem, w którym najwyższe nawilżenie naskórka prezentowały osoby z grupy kontrolnej osób zdrowych. Ponadto badacze ci wysunęli wniosek, że klinicznie zdrowa skóra u chorych na AZS może wykazywać funkcjonalne zaburzenia dotyczące bariery ochronnej i w związku z tym łatwiej może ulegać zmianom typu kontaktowego zapalenia skóry o charakterze alergicznym i z podrażnienia (podobnie, jak w przypadku TEWL). W innym badaniu (Holm, 2006), przeprowadzonym przy użyciu najnowszego korneometru, również osiągnięto wyniki zbliżone do uzyskanych w tej pracy. Wykazano bowiem różnicę w stopniu nawilżenia naskórka pomiędzy skórą osób zdrowych i chorych na AZS.

Według Wenera skóra zdrowa, nie wykazująca cech suchości skóry, charakteryzuje się pomiarem korneometrycznym >40 j. (Werner, 1986). U żadnego chorego z rozpoznaniem AZS nie obserwowano wartości przekraczających 40 j. przed rozpoczęciem terapii w zakresie skóry zajętej chorobowo. Po leczeniu wartości korneometryczne świadczące o prawidłowym nawilżeniu naskórka stwierdzono jedynie u 6 (10,9%) badanych. Nieco lepsze wyniki uzyskano analizując skórę wolną od zmian chorobowych, bowiem przed rozpoczęciem terapii stopień uwodnienia SC przekraczający 40 j. wykazano u 5 (9%) chorych, a po jej zakończeniu u 6 (10,9%) osób. W przypadku grupy kontrolnej B (osoby zdrowe) wartości korneometryczne >40 j. obserwowano u 67% badanych. Wyniki te, wspólnie z pomiarem TEWL, świadczą o uogólnionym defekcie bariery ochronnej naskórka u chorych z rozpoznaniem AZS i głębokim zaburzeniu w jej nawodnieniu oraz wskazują jednocześnie na potrzebę prowadzenia intensywnej pielęgnacji w zakresie całej skóry chorego, również w okresie remisji.

5.5 Wyniki pomiarów rumienia i stopnia pigmentacji skóry.

Pomiar koloru skóry jest bardzo użyteczną metodą pozwalającą w sposób obiektywny ocenić zmiany zabarwienia towarzyszące wielu jednostkom chorobowym. Czerwone zabarwienie skóry, które nazywamy rumieniem, może wynikać z trwałego lub przejściowego poszerzenia naczyń skóry i związanego z tym wzmożonego przepływu utlenowanej krwi (Chomiczewska, 2010). W większość chorób skóry świadczy to o rozwoju stanu zapalnego. Z kolei pigmentacja skóry zależy od rodzaju melaniny, sposobu jej gromadzenia w melanosomach i przekazywania do komórek naskórka (Noszczyk, 2010). Kolor skóry ludzkiej może być sklasyfikowany jako konstytutywny, który jest zdeterminowany genetycznie oraz fakultatywny, pozostający pod wpływem działania wielu czynników zewnętrznych, w tym promieniowania słonecznego, sztucznych źródeł światła ultrafioletowego, jaki i procesów patologicznych oddziałujących na melanogenezę (Burgdorf, 2010).

Do pomiaru zabarwienia skóry wykorzystuje się m. in. spektrofotometrię, za pomocą której na podstawie detekcji i analizy światła odbitego od powierzchni skóry, następuje ocena rumienia zależnego od hemoglobiny oraz pigmentacji związanej z obecnością melaniny (Fullerton, 1996).

W całej grupie chorych na AZS obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie się wskaźnika rumienia po zakończonej terapii w obrębie skóry zmienionej chorobowo w porównaniu do stanu sprzed wdrożenia leczenia. Średnia wartość rumienia wynosiła początkowo $16,7 \pm 3,4$, a po leczeniu zmniejszyła się do $13,7 \pm 3,4$. Nie stwierdzono natomiast różnicy znamiennej statystycznie w średnich wartościach wskaźnika rumienia wyznaczonego w zakresie skóry nieobjętej procesem zapalnym porównując pomiary przed i po terapii. Średnie te były zbliżone i wynosiły odpowiednio $11,3 \pm 2,7$ oraz $11,6 \pm 2,6$. Jednocześnie wykazano różnicę pomiędzy skórą zmienioną i niezmienioną chorobowo w odniesieniu do pomiaru rumienia wyznaczonego przed włączeniem leczenia, natomiast w analogicznej analizie dokonanej po zakończonej terapii w/w różnicy już nie obserwowano. Wyniki te sugerują przydatność zastosowania pomiarów rumienia w ocenie efektów terapii. Wraz z redukcją stanu zapalnego wyrażoną W-AZS oraz EASI, obiektywnie stwierdzono poprawę stanu dermatologicznego poprzez

dokonany pomiar rumienia. Wskaźnik rumienia wyznaczony w miejscu zmian chorobowych w momencie zakończenia procesu leczniczego swoją wartością zbliżony był do pomiaru wyznaczonego w obrębie skóry niezmienionej. Wydaje się jednak, że pomiar rumienia, nie jest tak czuły jak pomiar TEWL i nie może służyć do detekcji subklinicznych zmian skórnych, ponieważ jego poziom w zakresie skóry zdrowej nie uległ zmianom w trakcie leczenia. Co więcej, średnia wartość wskaźnika rumienia wyznaczona w obrębie skóry zdrowej była zbliżona do średniej wyznaczonej w grupie osób zdrowych. W badaniu Holm i wsp. uzyskano zbliżone wyniki (Holm, 2006). Średni wskaźnik rumienia wyznaczony w obrębie skóry zmienionej chorobowo był większy od pomiaru dotyczącego skóry nieobjętej procesem chorobowym. Dodatkowo autorzy nie stwierdzili różnicy w zabarwieniu skóry porównując wyniki spektroskopowe dotyczące skóry niezmienionej i skóry osób zdrowych.

Analizując wskaźnik pigmentacji spodziewano się zaobserwować różnice w jego średnich wartościach. W przebiegu AZS w wyniku trwającego procesu zapalnego może dochodzić do hyperpigmentacji i hypopigmentacji, a proces naświetlania promieniami ultrafioletowymi dodatkowo może sprzyjać ciemniejszemu zabarwieniu skóry. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnej różnicy w średnich wartościach pomiarów pigmentacji skóry porównując wyniki przed i po zakończonym leczeniu. Przed włączeniem terapii średnia ta wynosiła $39,2 \pm 5,7$ i była zbliżona do średniej wyznaczonej w ostatnim dniu jej trwania $38,6 \pm 5,1$. Podobne wyniki uzyskano porównując pomiary pigmentacji w grupie leczonych UVA1-terapią. Co więcej, nie obserwowano różnicy statystycznie istotnej w zakresie średnich wartości pomiaru pigmentacji w obrębie skóry zdrowej pomiędzy pomiarem wykonanym przed zastosowaniem terapii, jak i po jej zakończeniu w odniesieniu do całej grupy chorych na AZS, jak i po uwzględnieniu podgrup leczonych według różnych schematów terapeutycznych. Dotychczas w literaturze nie znaleziono badań wykorzystujących pomiar pigmentacji do oceny efektów leczenia AZS. Zastosowano natomiast spektroskopię refleksyjną m.in. do monitorowania przebiegu fototerapii u chorych z vitiligo i obiektywnego potwierdzenia repigmentacji (Syed, 2011).

5.6 Omówienie wyników badania histologicznego skóry.

Rozpoznanie AZS jest stawiane na podstawie cech klinicznych tego schorzenia, natomiast w badaniu biopsji skóry nie obserwuje się cech specyficznych i uzyskany obraz przypomina inne postaci wyprysku, w tym alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Silny, 1999). Wykonywane jest ono zatem jedynie w przypadkach niejednoznacznych i najczęściej celem wykluczenia innych chorób. Przewlekły stan zapalny skóry, jaki dotyczy ciężkich postaci AZS, może predysponować do rozwoju chłoniaka skóry (Burgdorf, 2010). Dlatego też w przypadkach o długotrwałym przebiegu, przebiegających z erytrodemią, w celu wykluczenia rozrostu nowotworowego często zalecana jest ocena mikroskopowa wycinka skóry. W niniejszej pracy biopsję u 16 chorych na AZS pobrano w celu porównania badania histopatologicznego wycinka skóry zmienionej chorobowo z uprzednio wykonaną w tym miejscu oceną ultrasonograficzną.

U większości badanych obserwowano cechy histologiczne świadczące o istnieniu przewlekłego stanu, które polegały na rozwoju odczynowych zmian w obrębie naskórka, takich jak hiperkeratoza i wydłużenie brodawek. U 6 pacjentów przerost naskórka i SC był w stopniu znacznym, co klinicznie odpowiadało nasilonej lichenizacji. Tak jak wspomniano we wstępie, w ostrym stanie zapalnym stwierdzić można zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy kolczystej naskórka (spongiozę) i tego typu zmiany w omawianej grupie badanych były widoczne zaledwie u 6 badanych (Burgdorf, 2010; Bieber, 2010), w tym u 1 chorego w stopniu umiarkowanym, a u pozostałych w stopniu nieznacznym. Dość często obserwowano parakeratozę, czyli patologiczne rogowacenie polegające na obecności jąder komórkowych w keratynocytach SC naskórka, co jest charakterystyczne głównie dla chorób skóry przebiegających z nadmierną proliferacją naskórka, np. dla łuszczycy. Dominującymi komórkami w nacieku zapalnym, stwierdzanymi u wszystkich badanych były limfocyty T. Obserwowano ponadto zdegranulowane mastocyty, neutrofile oraz eozynofile .

Zgodność pomiędzy sonografią skóry a badaniem mikroskopowym próbowano ocenić głównie w odniesieniu do guzów skórnych. Przykładowo Bamber i wsp. badaniu histologicznemu oraz ultrasonograficznemu poddali 14 różnych zmian

rozrostowych, uzyskując zbieżność co do wymiarów guzów i rozkładu kolagenu (Bamber, 1993). W opinii innych autorów porównujących obie techniki *in vivo* i *ex vivo*, istnieją różnice co do grubości zmian nowotworowych, wynikające przede wszystkim z procesu kurczenia się skóry w trakcie procesu jej barwienia (Mogensem, 2007).

Porównania wyników badania ultrasonograficznego z badaniem histologicznym u chorych na AZS dotychczas nie przeprowadzono. Dostępne dane literaturowe na temat AZS, wskazują, że w przypadku chorób zapalnych patologiczne zmiany dotyczą naskórka i warstwy brodawkowatej skóry właściwej, co odpowiada widocznym na sonogramie odchyleniom w postaci SLEB (Fornage, 1995). W łuszczycy wytworzenie SLEB jest związane z wydłużeniem brodawek skórnych oraz naciekiem zapalnym obserwowanym w górnych warstwach skóry właściwej (Hoffmann, 1995). Na podstawie analizy 16 wycinków pobranych od chorych na AZS można wnioskować, że odchylenia ultrasonograficzne są zależne od rodzaju zmian klinicznych. Hypoechogenne pasmo w fazie przewlekłej schorzenia może odpowiadać akantozie oraz obecności okołonaczyniowych nacieków zapalnych, które jednocześnie wpływają na obniżoną echogenność skóry. Z kolei najprawdopodobniej SLEB w fazie ostrej wynika ze spongiozy.

Warto byłoby rozważyć w przyszłości pobranie biopsji ze skóry klinicznie niezmienionej u tych chorych, u których obecny był SLEB w tym obszarze, aby lepiej poznać fenomen, jakim jest skóra pozornie zdrowa u chorych na AZS. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi, w badaniu mikroskopowym skóry wolnej od zmian chorobowych widoczne są również cechy niewielkiego stanu zapalnego w postaci okołonaczyniowych nacieków złożonych głównie z limfocytów Th2 i komórek Langerhansa związanych z IgE (Silny, 2010). Interesującym zagadnieniem byłoby zatem porównanie tego obrazu z badaniem HF-USG, co może być przyczynkiem do stosowania leczenia proaktywnego.

5.7 Omówienie wyników badań alergologicznych.

U chorych na AZS obserwuje się jedne z najwyższych poziomów IgE, często wyższe niż u chorych na astmę czy alergiczny nieżyt nosa, co wskazuje na istotny udział tej immunoglobuliny w etiopatogenezie schorzenia (Silny, 2010). W skórze osób chorych na AZS stwierdza się liczne komórki Langerhansa, które dzięki obecności receptorów o wysokim powinowactwie dla IgE, wiążą je na swojej powierzchni, co umożliwia ułatwioną prezentację alergenów limfocytom T. Interesującym zagadnieniem jest obecność komórek Langerhansa również w obrębie skóry klinicznie niezmięnionej u tych chorych. Badania ujawniły jednak ich obecność w dużo mniejszej liczbie w porównaniu do stwierdzanej w skórze objętej procesem zapalnym. Zatem ich występowanie potwierdza istnienie zaburzeń nie tylko funkcjonalnych, ale i immunologicznych w obrębie skóry wolnej od zmian chorobowych (Wollenberg, 2009; Boguniewicz, 2010).

W niniejszej pracy oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone w grupie 47 chorych (85,4%) na AZS. Podwyższone stężenie cIgE prezentowało 39 badanych (83%), podczas gdy u 8 badanych (17%) stężenie cIgE mieściło się w granicach normy, co pozwoliło zakwalifikować tych chorych do niealergicznego typu schorzenia, który dotyczy pacjentów, u których nie udaje się potwierdzić IgE-zależnego tła schorzenia. Większość badaczy ocenia jego częstość na 20% całej badanej populacji chorych (Boguniewicz, 2010; Silny, 2010). Średnie stężenie cIgE było wysokie i wynosiło 2310 ± 2164 kU/l, przy minimalnej wartości 17,6 kU/l i maksymalnej 5000 kU/l. Wartość >5000 kU/l stwierdzono u 9 chorych (19,1%). Wyniki te zbliżone są do danych literaturowych, bowiem podwyższone poziomy immunoglobuliny E obserwuje się u 80% chorych na AZS. Jednak nie wolno zapomnieć, że wysokie stężenia tego przeciwciała obserwuje się też m. in. w hipergammaglobulinemii E, infestacjach pasożytniczych, chorobie Hodgkina, aspergillozie oskrzelowo-płucnej czy w przebiegu marskości wątroby (Burgdorf, 2010).

Następnie przeanalizowano wyniki zależności pomiędzy surowiecznymi stężeniami cIgE i nasileniem stanu zapalnego ocenionego za pomocą skali W-AZS oraz EASI, a także objawami podmiotowymi. Uzyskano dostanie korelacje

w odniesieniu do każdego z analizowanych wskaźników (W-AZS: $R= 0,44$, $p=0,002$; EASI: $R= 0,57$, $p=0,001$), w tym z uwzględnieniem nasilenia dolegliwości podmiotowych ($R= 0,39$, $p=0,008$). Uzyskane wyniki są zgodne z dostępnymi danymi literaturowymi. Przykładowo Laske i wsp. stwierdzili znamienne korelację pomiędzy stężeniem cIgE w surowicy krwi a wartością SCORAD u 345 przebadanych dzieci chorych na AZS (Laske, 2004). W badaniu Jenerowicz średnie stężenie cIgE w surowicy chorych na AZS przewyższało znamienne wartość tego parametru w grupach kontrolnych, co więcej, u chorych na AZS korelowało ono znacząco z nasileniem procesu chorobowego, wyrażonym wartością wskaźnika W-AZS (Jenerowicz, 2004).

Interesującym zagadnieniem jest uzyskanie statystycznie istotnych korelacji pomiędzy wartościami surowicznych stężeń cIgE i pomiarem rumienia ($R= 0,48$, $p=0,007$) oraz pomiarem stopnia pigmentacji ($R= 0,47$, $p=0,009$), a także grubością SLEB ($R= 0,45$, $p=0,002$). Nie znaleziono danych literaturowych prezentujących podobne wyniki badań. Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami wraz z nasileniem stanu klinicznego pacjenta (wyznaczonym za pomocą wskaźników W-AZS oraz EASI) obserwuje się wyższe stężenia cIgE, a pomiar rumienia jest, jak wiadomo, podstawowym objawem sugerującym rozwój zapalenia (Laske, 2004). Pomiar grubości SLEB również odzwierciedla istniejący stan zapalny, w tym m.in. powstanie obrzęku w górnej warstwie skóry właściwej. Przyjmuje się, że osoby z wysokim stężeniem cIgE i wielowązną alergią powietrzno pochodną, częściej prezentują ciężkie AZS, z tendencją do rozwoju erytrodemii (Silny, 2010). W odniesieniu do pozostałych analizowanych parametrów (TEWL, korneometria) istotnych zależności nie stwierdzono.

Skórne testy punktowe uznaje się za podstawową metodę diagnostyczną wykorzystywaną w rutynowym wykrywaniu alergii IgE-zależnej. Dzięki prostocie i bezpieczeństwu znalazły one zastosowanie w celu potwierdzenia objawów zgłaszanych przez pacjenta (Silny, 2001). Na podstawie oznaczenia antygenowo swoistych IgE (asIgE) w surowicy i waraz z danymi z wywiadu lekarskiego, STP odgrywają istotną rolę w kwalifikowaniu chorych na AZS do immunoterapii swoistej (Silny, 2006). W niniejszym badaniu STP zostały przeprowadzone w grupie 17 chorych (30,9%) na AZS. U pozostałych badanych nie wykonano STP z powodu nasilonych zmian skórnych i niemożności czasowego odstąpienia od leczenia lekami przeciwhistaminowymi. W takich przypadkach bardzo pomocnym elementem

diagnostyki alergologicznej jest oznaczenie asIgE w surowicy, które zostało zaplanowane u tych chorych w okresie późniejszym. W niniejszej pracy STP były dodatnie u 13 chorych na AZS (76,5%) w odniesieniu do przynajmniej jednego alergenu. U wszystkich chorych z dodatnim wynikiem STP zanotowano podwyższone stężenie cIgE w surowicy. W przypadku 4 chorych (23,5%) STP wypadły ujemnie.

Analizując wyniki STP stwierdzono, że najczęstszą grupą alergenów u chorych na AZS były alergeny powietrzno pochodne, które należą do dominujących czynników nasilających zmiany skórne w tej dermatozie. U wszystkich pacjentów (13 osób) obserwowano uczulenie w odniesieniu do roztoczy kurzu domowego. Kolejnym częstym alergenem były alergeny pochodzenia zwierzęcego (9 badanych) oraz alergeny pyłku roślin- traw i zbóż (8 badanych) oraz drzew (7 badanych). Alergii powietrzno pochodnej w odniesieniu do alergenów grzybów pleśniowych oraz pyłku chwastów nie wykryto u żadnego chorego. Mechanizm rozwoju nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne w AZS jest IgE-zależny, a powstawanie zmian skórnych związane jest z bezpośrednim kontaktem omawianych alergenów z powierzchnią skóry. Rola roztoczy kurzu domowego w etiopatogenezie AZS jest bezsporna (Silny, 2010). W omawianym schorzeniu często stwierdza się asIgE dla alergenów roztoczowych i obserwuje się dodatnie wyniki STP z tymi alergenami. Ponadto u części chorych na AZS uzyskuje się dodatnie atopowe testy płatkowe z alergenami roztoczowymi, co jest wyrazem rozwoju nadwrażliwości typu IV *in vivo*. Poznanie rodzaju uczulającego alergenu może stanowić podstawę do wdrożenia immunoterapii swoistej, uznawanej za jedyną przyczynową metodę leczenia AZS (Silny, 2010).

5.8 Omówienie wyników oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu klinicznego a parametrami oceniającymi stan czynnościowy bariery naskórkowej i badaniami ultrasonograficznymi w całej grupie chorych na atopowe zapalenie skóry.

Stopień uszkodzenia bariery naskórkowej, mierzony za pośrednictwem TEWL, zmienia się w zależności od stanu, w jakim znajduje się SC (Darlenski, 2009). W przypadku obecności aktywnych zmian skórnych TEWL zwiększa się, a wraz

z poprawą stanu klinicznego maleje. Kristiina i wsp. stwierdzili szybką poprawę funkcji bariery naskórkowej i stanu klinicznego pacjentów w trakcie miejscowej aplikacji hydrokortyzonu (Kristiina, 1995). Zatem na podstawie wielkości TEWL można pośrednio wnioskować o stopniu nasilenia zmian skórnych u chorych na AZS. W niniejszej pracy obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem nasileniem stanu klinicznego (W-AZS) a pomiarem TEWL ($R= 0,33$; $p=0,01$). Co ciekawe, obserwowano również znamiennej zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS I a TEWL ($R= 0,36$; $p=0,006$). Podobne wyniki prezentują inni badacze. W 2008 r. niezależne dwie grupy naukowców (Gupta, 2008; Hon, 2008) potwierdziły zależność pomiędzy TEWL i SCORAD w grupie dzieci z rozpoznaniem AZS. Nie znaleziono danych literaturowych dotyczących związku dolegliwości podmiotowych z wartością TEWL. Obserwowaną w niniejszej pracy zależność można wytłumaczyć faktem, że w wyniku drapania dochodzi do powstania nadżerek i przeczosów, czyli uszkodzenia bariery naskórkowej, co przekłada się na wyższą średnią wartość TEWL.

Na uwagę zasługują wyniki oceny zależności pomiędzy stanem klinicznym a badaniem ultrasonograficznym. Obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS a pomiarem echogenności skóry zmienionej chorobowo ($R= -0,63$; $p<0,001$) oraz pomiędzy skalą EASI i pomiarem SLEB w skórze objętej procesem zapalnym ($R= 0,34$; $p=0,01$). Nie obserwowano tego związku w odniesieniu do skóry wolnej od zmian chorobowych. W jedynej z dostępnych prac omawiających badanie ultrasonograficzne u chorych na AZS (Holm, 2006) uzyskano zależność pomiędzy wskaźnikiem SCORAD i SLEB ($p<0,001$). Jest to niewątpliwie istotne spostrzeżenie w kontekście oceny przydatności HF-USG do monitorowania leczenia AZS.

Warto zauważyć, że w niniejszej pracy wykazano również dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika W-AZS I a grubością SLEB wyznaczoną w zakresie zmian skórnych ($R= 0,46$; $p<0,001$), a także ujemną pomiędzy echogennością skóry zmienionej zapalnie ($R= -0,38$; $p=0,04$). Jest to, jak dotychczas, również pierwsze doniesienie na temat związku objawów podmiotowych z parametrami ultrasonograficznymi chorych na AZS. Zaostrzenie zmian skórnych w przebiegu AZS, objawiające się poszerzeniem SLEB oraz obniżeniem echogenności skóry, wiąże się z większymi dolegliwościami świadomymi w tej grupie chorych.

6. PODSUMOWANIE

Zaprezentowane wyniki badań potwierdzają użyteczność nieinwazyjnych metod badawczych, w tym w szczególności HF-USG, w monitorowaniu leczenia AZS i wskazują jednocześnie na szereg elementów wymagających dalszych szczegółowych analiz. Nie ulega jednak wątpliwości, że spośród różnych metod wykorzystywanych do oceny przebiegu AZS (tewametria, korneometria), HF-USG charakteryzuje największa stabilność i brak zależności od wpływu otaczającego środowiska.

W niniejszej pracy, posługując się HF-USG w monitorowaniu terapii w przebiegu AZS po raz pierwszy wykorzystano dwa parametry (pomiar echogenności skóry i pomiar grubości SLEB), których szczegółową analizę przeprowadzano w obrębie zmian chorobowych, jak i skóry klinicznie niezmięnionej. Stwierdzono związek pomiędzy badaniem HF-USG a stopniem zaawansowania choroby oraz dolegliwościami podmiotowymi u chorych na AZS. Wykazano ponadto istotne różnice pomiędzy pomiarami ultrasonograficznymi przeprowadzonymi w zależności od tego, czy były one wykonane w obrębie skóry zmienionej zapalnie, czy niezajętej chorobowo. Zmiany echogenności skóry klinicznie niezmięnionej u chorych na AZS, a także obecność SLEB u części tych chorych wskazuje na przydatność HF-USG w wykrywaniu subklinicznych zmian. Zatem HF-USG wspólnie z pomiarem stopnia uszkodzenia bariery naskórkowej może być przydatne w ocenie skóry nieobjętej procesem zapalnym. Zgodnie z przytoczonymi wcześniej danymi, warto zatem w odniesieniu do skóry klinicznie niezmięnionej u chorych na AZS rozważyć stosowanie sformułowania „skóra pozornie zdrowa”. Lepsze zbadanie fenomenu skóry pozornie zdrowej może mieć szczególne znaczenie w kontekście zastosowania terapii proaktywnej.

Szczególne znaczenie w odniesieniu do nowo wprowadzanych terapii w przebiegu AZS ma fakt, że wyniki badania HF-USG korelują ze stopniem nasilenia zmian skórnych. Ultrasonografia może zatem wzbogacać, a niekiedy także z powodzeniem zastąpić czasem żmudne i szczegółowe wyznaczanie stopnia nasilenia zmian skórnych za pomocą wskaźników punktowych i przyczynić się jednocześnie do obiektywnej oceny chorych na AZS. Możliwość powtarzania badania

na każdym etapie leczenia oraz jego nieinwazyjność sprawiają, że HF-USG wydaje się szczególnie przydatne w ocenie efektów terapii u dzieci.

Istotnym elementem pracy była próba korelacji obrazu ultrasonograficznego z histologicznym u chorych na AZS, czego dotychczas w literaturze nie wyjaśniano. Wydaje się, że odchylenia obserwowane w badaniu HF-USG mogą odpowiadać różnym fazom AZS. W odniesieniu do chorych z przewlekłymi zmianami skórnymi z zaznaczoną lichenifikacją, wynikają one prawdopodobnie z odczynowych zmian naskórka i obecności okołonaczyniowych nacieków zapalnych. W przypadku zmian skórnych o charakterze ostrym odchylenia ultrasonograficzne wiążą się najprawdopodobniej z obecnym wówczas stanem gąbczastym naskórka.

7. WNIOSKI

1. Badanie skóry za pomocą ultrasonografii wysokiej częstotliwości stanowi przydatną metodę w ocenie przebiegu procesu chorobowego u chorych na atopowe zapalenie skóry.
2. Badanie skóry za pomocą ultrasonografii wysokiej częstotliwości ma szczególne zastosowanie w monitorowaniu leczenia atopowego zapalenia skóry z wykorzystaniem różnych schematów terapeutycznych.
3. Pomiar echogenności skóry i grubości hypoechogenego pasma koreluje ze stopniem nasilenia zmian skórnych u chorych na atopowe zapalenie skóry i ze stopniem nasilenia dolegliwości podmiotowych.
4. Wykładnikiem poprawy stanu zapalnego u chorych na atopowe zapalenie skóry jest zmniejszanie się średniej grubości hypoechogenego pasma leżącego tuż poniżej echa wejścia oraz zwiększanie echogenności skóry po terapii.
5. Skóra klinicznie niezmienniona u chorych na atopowe zapalenie skóry jest skórą pozornie zdrową i wykazuje odchylenia w badaniu USG skóry oraz zaburzenia w czynności i funkcjonowaniu bariery naskórkowej (odchylenia w tewametrii i korneometrii).
6. Hypoechogenne pasmo w fazie przewlekłej atopowego zapalenia skóry prawdopodobnie wynika z akantozy oraz okołonaczyniowych nacieków zapalnych, co wykazano w badaniu histologicznym. Zmniejszona echogenność może być związana z naciekami zapalnymi. Obecność hypoechogenego pasma w fazie ostrej schorzenia prawdopodobnie wynika ze spongiozy.

8. STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną dermatozą świądową, o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, mającą najczęściej początek we wczesnym dzieciństwie. Etiopatogeneza AZS pozostaje wciąż niejasna, aczkolwiek w schorzeniu tym obserwuje się wiele zaburzeń immunologicznych, a także upośledzoną funkcję bariery naskórkowej, przejawiającą się m. in. zwiększoną przeznaskórkową utratą wody (TEWL). Dominującym objawem klinicznym stwierdzanym u większości badanych, niezależnie od stopnia nasilenia zmian skórnych, jest nasilona suchość skóry, obejmująca również skórę nieobjętą procesem zapalnym.

Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji zmian skórnych, stąd chorzy wymagają stałego nadzoru lekarskiego i intensywnej, codziennej i prawidłowo prowadzonej pielęgnacji skóry. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (mGKS) stanowią podstawową grupę leków wykorzystywaną w okresie nasilenia zmian skórnych. Nowszymi, a zarazem bezpieczniejszymi preparatami, są miejscowe inhibitory kalcyneuryny (MIK), takie jak takrolimus, które można z powodzeniem stosować na skórę w okolicy twarzy. W cięższych postaciach choroby, gdzie przeważają zmiany bardziej uogólnione, alternatywną opcję terapeutyczną stanowi fototerapia. Wąskozakresowe promieniowania UVA, zwane UVA1, jest w tym zakresie najnowocześniejszym rozwiązaniem, pozwalającym zredukować istniejący stan zapalny.

Z uwagi na długotrwały przebieg schorzenia i nowo wprowadzane opcje lecznicze, istnieje potrzeba obiektywnej oceny efektów zastosowanych terapii. Dotychczas w ocenie stopnia nasilenia zmian skórnych u chorych na AZS wykorzystywanych jest szereg wskaźników punktowych, z których najczęściej stosuje się W-AZS (punktowy wskaźnik nasilenia i rozległości stanu zapalnego u chorych na AZS), EASI (*Eczema Area and Severity Index*) czy SCORAD (*Severity Scoring of Atopic Dermatitis*). Wskaźniki te pozwalają w sposób szczegółowy określić zaawansowanie choroby, jednak jest to stosunkowo czasochłonny proces. Istnieją pojedyncze doniesienia literaturowe na temat wykorzystania obiektywnych metod do oceny AZS i do monitorowania efektów leczenia tej dermatozy. Według danych literaturowych jest to przede wszystkim pomiar TEWL, którego podwyższone

wartości korelują ze stopniem nasilenia zmian skórnych. Jednak do tej pory TEWL wykorzystywano jedynie w analizie parametrów skóry zmienionej chorobowo, chociaż badania wskazujące na temat zwiększenia tego wskaźnika w zakresie skóry nieobjętej procesem zapalnym są już znane od dawna.

Jednym z najnowszych urządzeń mogących mieć zastosowanie w monitorowaniu terapii AZS jest ultrasonografia wysokiej częstotliwości (HF-USG), czyli ultrasonografia wykorzystująca częstotliwość 20 MHz. Ultrasonografia wysokiej częstotliwości została wprowadzona do dermatologii w latach 70. i 80. XX w. i początkowo wykorzystywano ją do pomiaru grubości skóry. Na przestrzeni kolejnych lat, analiza obrazu ultrasonograficznego pozwoliła zaobserwować, że różne procesy patologiczne toczące się w obrębie skóry, doprowadzają do zmian w jej echogenności. Chociaż większość autorów jest zgodna, co do typowych cech ultrasonograficznych obserwowanych w zmianach skórnych chorych na AZS, to nadal brak jest danych co do ich jednoznacznego związku z nasileniem i rozległością zmian skórnych, a także obrazem histopatologicznym oraz stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej.

Głównym celem podjętych badań była zatem ocena obrazu ultrasonograficznego (grubości hypoechogenego pasma i całkowitej echogenności) skóry chorych na AZS i ocena przydatności HF-USG do monitorowania terapii AZS z wykorzystaniem 3 schematów terapeutycznych: mGKS o średniej i słabej sile działania, MIK, fototerapii UVA1. Podjęto również próbę oceny zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a stopniem nasilenia zmian skórnych wyrażonym za pomocą wskaźników punktowych W-AZS i EASI. Celem niniejszego projektu było także zbadanie zależności pomiędzy obrazem ultrasonograficznym a stopniem uszkodzenia bariery naskórkowej, wyrażonym za pomocą TEWL (tewametria) i stopnia nawilżenia naskórka (korneometria). Dodatkowo porównano ultrasonogramy skóry chorych na AZS z obrazem histopatologicznym. Szczegółowej ocenie poddano skórę wolną od zmian chorobowych.

Badaniami objęto 55 chorych na AZS leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu w wieku od 8-60 lat. Do badań wybrano 2 grupy kontrolne. Grupę kontrolną A tworzyło 13 chorych z rozpoznaniem chorób skóry, w przypadku których w badaniu ultrasonograficznym skóry można uwidoczniać cechy ultrasonograficzne zbliżone do obserwowanych u chorych na AZS (4 osoby z ziarniniakiem grzybiastym, 6 z łuszczycą plackowatą,

3 osoby z wypryskiem rozsianym). Do grupy kontrolnej B zakwalifikowano natomiast 15 osób zdrowych, nie wykazujących objawów chorób alergicznych. Terapię u każdego chorego na AZS przeprowadzono w oparciu o 1 z 3 wybranych schematów. U 20 chorych zastosowano terapię klasyczną, która polegała na aplikowaniu mGKS o średniej i słabej sile działania 2 razy dziennie. Dwudziestu pięciu pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem MIK (2 razy dziennie), a u pozostałych 10 osób zastosowano fototerapię UVA1. Leczenie uzupełniające w każdym schemacie stanowiła prawidłowa pielęgnacja skóry i stosowanie leków przeciwhistaminowych.

Rozpoznanie AZS postawiono w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki. Podstawę do oceny stanu klinicznego chorych na AZS stanowił punktowy wskaźnik W-AZS, obejmujący sumę punktów uzyskanych z oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wskaźnik EASI. W grupach kontrolnych A i B przeprowadzono dokładny wywiad oraz ocenę stanu przedmiotowego badanych.

U każdej osoby objętej badaniem (zarówno w grupie chorych na AZS, jak i w grupach kontrolnych A i B) wykonano badanie HF-USG z zastosowaniem głowicy liniowej o częstotliwości 20 MHz Dermascan C (wersja 3) firmy Cortex Technology (Hadsund, Dania). Dokonano analizy obrazu ultrasonograficznego z oceną dwóch parametrów: pomiaru całkowitej echogenności skóry oraz pomiaru średniej grubości hypoechogenicznego pasma leżącego tuż poniżej echa wejścia (0-30 pikseli) [*echolucent area, subepidermal low-echogenic band (SLEB)*]. U pacjentów z rozpoznaniem AZS oraz w grupie kontrolnej A badanie przeprowadzono dwukrotnie w tej samej lokalizacji, przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu (tj. w momencie wizyty kontrolnej lub w czasie zależnym od rodzaju podjętej terapii, czyli przykładowo po zakończeniu cyklu naświetlań). W grupie kontrolnej B badanie wykonano jednokrotnie w okolicy zgięcia łokciowego. Ponadto w grupie chorych na AZS oraz w grupie kontrolnej B wykonano nieinwazyjne pomiary stanu czynnościowego skóry: pomiar TEWL (Tewameter TM 300, Courage-Khazaka), pomiar nawilżenia naskórka (Corneometer CM 825, Courage-Khazaka) oraz pomiar rumienia i pigmentacji (Color Meter II firmy Cortex Technology). Badanie te wykonano w lokalizacjach analogicznych do badania USG skóry, zgodnie z wytycznymi producenta. Dodatkowo u 16 pacjentów z rozpoznaniem AZS (29,1%) w trakcie pierwszej wizyty pobrano wycinek do badania histologicznego ze zmian skórnych objętych procesem chorobowym, w którym w skali od 0-4 pkt., oceniono

stopień hiperplazji naskórka, hiperkeratozę, spongiozę, parakeratozę oraz liczbę i nasilenie nacieków zapalnych.

U wszystkich badanych obserwowano poprawę stanu dermatologicznego wyrażoną statystycznie istotnym obniżaniem się mediany wskaźnika W-AZS oraz wskaźnika EASI. Obserwowano również poprawę w zakresie dolegliwości podmiotowych. Średnia echogenność skóry zmienionej chorobowo w grupie chorych na AZS była statystycznie istotnie mniejsza przed rozpoczęciem leczenia w porównaniu do badania wykonanego po zakończonej terapii. Nie obserwowano znamiennej statystycznie różnicy w średnich pomiarach echogenności skóry klinicznie niezmienionej u tych chorych. Obecność SLEB w obrębie skóry objętej procesem zapalnym uwidoczniło u większości badanych (87,3%), a jego średnia grubość była statystycznie istotnie wyższa przed wdrożeniem leczenia. W zakresie skóry wolnej od zmian chorobowych SLEB uwidoczniło u 12,7% badanych przed leczeniem, natomiast w ostatnim dniu trwania terapii obserwowano jego całkowity zanik. Wykazano statystycznie istotnie niższe średnie wartości echogenności skóry u chorych w stanie klinicznym średnio ciężkim i ciężkim. Również u chorych z bardziej nasilonymi i uogólnionymi zmianami skórnymi stwierdzono znamienne grubsze SLEB. Nie obserwowano istotnych zależności pomiędzy parametrami ultrasonograficznymi a pomiarami TEWL, oceną nawilżenia naskórka oraz rumienia i pigmentacji skóry. W grupie kontrolnej A stwierdzono zbliżone ultrasonogramy do obserwowanych u chorych na AZS, natomiast w grupie kontrolnej B średnia echogenność skóry była znamienne wyższa od każdego z pomiarów przeprowadzonych w grupie chorych na AZS.

W ocenie TEWL u chorych na AZS obserwowano statystycznie istotnie niższe średnie wartości tego parametru po zakończeniu terapii zarówno w odniesieniu do pomiarów skóry zmienionej chorobowo, jak i wolnej od zmian klinicznych w porównaniu do analizy przed wdrożeniem leczenia. Co więcej, ujawniono statystycznie znamienne różnicę w średniej wartości TEWL pomiędzy grupami różniącymi się stopniem nasilenia zmian skórnymi i chorzy z większym wskaźnikiem W-AZS prezentowali zwiększoną wartość TEWL. W grupie kontrolnej B średnia wartość TEWL była znamienne niższa od każdego z pomiarów przeprowadzonych w grupie chorych na AZS. Wartości identyczne z tymi obserwowanymi w grupie kontrolnej B były stwierdzone po zakończeniu leczenia w obrębie skóry klinicznie niezmienionej u chorych na AZS.

Średnie wartości pomiarów nawilżenia naskórka w obrębie skóry klinicznie zmienionej przed wdrożeniem terapii były istotnie niższe od pomiarów wykonanych po zakończeniu leczenia. Natomiast badania w obrębie skóry nieobjętej procesem chorobowym nie ujawniły statystycznie istotnych różnic. Nie wykazano również znamienych różnic w pomiarze nawilżenia naskórka pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi do podgrup o lekkim/umiarkowanym oraz ciężkim stopniu nasilenia zmian skórnych. Z kolei w grupie kontrolnej B (osoby zdrowe) średni pomiar korneometryczny był znamienne większy od każdego z pomiarów przeprowadzonych w grupie chorych na AZS.

Analizując wyniki pomiaru rumienia i pigmentacji skóry obserwowano jedynie statystycznie istotne zmniejszenie średniej wartości rumienia wyznaczonego w zakresie skóry zmienionej chorobowo. W odniesieniu do badania skóry niezmienionej chorobowo oraz pigmentacji skóry nie uzyskano statystycznie znamienych różnic. Wykazano również brak różnic w niniejszych pomiarach po uwzględnieniu stopnia nasilenia zmian skórnych. Natomiast w grupie kontrolnej B średnie pomiary rumienia były znamienne niższe od pomiarów przeprowadzonych w grupie chorych na AZS w obrębie skóry zmienionej chorobowo.

Stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem W-AZS i pomiarem TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo oraz pomiędzy wskaźnikiem W-AZS i pomiarem echogenności skóry zmienionej chorobowo. Ponadto wykazano również znamienne statystycznie zależność pomiędzy wskaźnikiem EASI i pomiarem SLEB wyznaczonym w zakresie skóry zmienionej zapalnie. Analizując korelacje pomiędzy stopniem nasilenia objawów podmiotowych i badanymi parametrami, stwierdzono istotną statystycznie zależność w odniesieniu do pomiaru TEWL w obrębie skóry zmienionej chorobowo, grubości SLEB wyznaczonej w zakresie zmian skórnych, a także echogenności skóry zmienionej zapalnie.

W badaniu histologicznym wycinków skóry pobranych od 16 chorych na AZS stwierdzono cechy wskazujące głównie na odczynowe zmiany w obrębie naskórka. Obserwowano statystycznie istotną zależność pomiędzy SLEB a każdym analizowanym parametrem histologicznym, natomiast w odniesieniu do pomiaru echogenności skóry obserwowano korelację z liczbą nacieków zapalnych.

Zaprezentowane wyniki wskazują na przydatność badania HF-USG w ocenie przebiegu procesu chorobowego u chorych na AZS, w tym w szczególności

w monitorowaniu leczenia tej dermatozy z wykorzystaniem różnych schematów terapeutycznych. Na przydatność HF-USG wskazuje istotne statystycznie zmniejszenie się średniej grubości SLEB oraz zwiększenie echogenności skóry po terapii w porównaniu do oceny przeprowadzonej przed rozpoczęciem leczenia. Pomiar echogenności skóry i grubości SLEB koreluje ze stopniem nasilenia zmian skórnych u chorych na AZS i ze stopniem nasilenia dolegliwości podmiotowych. Badania wykazały ponadto, że skóra klinicznie niezmienniona u chorych na AZS jest skórą pozornie zdrową i wykazuje odchylenia w badaniu USG skóry oraz zaburzenia w czynności i funkcjonowaniu bariery naskórkowej. Natomiast na podstawie porównania badania histologicznego skóry z badaniem USG wydaje się, że SLEB w fazie przewlekłej AZS prawdopodobnie wynika z akantozy oraz obecności okołonaczyniowych nacieków zapalnych. Natomiast obniżona echogenność skóry może być związana z naciekami zapalnymi. Z kolei SLEB w fazie ostrej prawdopodobnie wiąże się z obecnością spongiozy.

9. SUMMARY

The usefulness of high-frequency ultrasonography in evaluation of selected methods of therapy in atopic dermatitis.

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory pruritic dermatosis with a chronic and recurrent course, which usually starts in early childhood. Etiopathogenesis of AD is still unclear. Several immune disturbances as well as impaired skin barrier function, manifested as an increased transepidermal water loss (TEWL), are observed. The predominant clinical feature of the disease detected in most subjects, regardless of the severity of skin lesions, is severe dry skin, which involves also nonlesional skin. The disease runs with exacerbations and remissions, so patients need constant medical supervision and intensive, properly maintained daily skin care. Topical corticosteroids (tGKS) are key drugs used during flares of the disease. Topical calcineurin inhibitors (TCI), such as tacrolimus, are newer and safer drugs, which can be successfully applied within face. In more severe forms of the disease, dominated by a more generalized lesions, an alternative therapeutic option is phototherapy. Narrow band UVA, called UVA1, in this respect is a modern solution that allows to reduce the inflammation.

Given the long duration of disease and the newly introduced therapeutic options, there is a need for an objective assessment of the effects of therapies. So far in assessing severity of disease number of scores were proposed. The most popular are W-AD (extent and severity of inflammation scoring system), EASI (Eczema Area and Severity Index) and SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis). These scales allow clinicians to specify in detail the severity of the disease, but it is a relatively time-consuming process. There are few reports in the literature about the use of objective methods for the assessment of AD and to monitor the effects of treatment. According to the available data, the measurement of TEWL is mainly used in this respect and its higher values correlate with the severity of skin lesions. But so far TEWL was only used in the analysis of inflamed skin, even though studies about the increase of this parameter within noninflamed skin are already known for a long time.

One of the latest device authorized for use in monitoring AD treatment is a high-frequency ultrasound (HF-USG), which uses ultrasound frequency of 20 MHz. High-frequency ultrasound was introduced to dermatology in the 70s. and 80s. of twentieth century, and initially was used to measure the skin thickness. Over the years, the ultrasound image analysis allowed to observe that different pathological processes taking place within the skin may change its echogenicity. Although most authors agree on the typical ultrasonographic features of skin lesions observed in AD patients, there is still no data on their link with the severity and extent of skin lesions as well as histopathological picture and the degree of damage to the epidermal barrier.

The main objective of this study was therefore the assessment of the ultrasound image (thickness of hypoechogenic band and overall echogenicity) of AD patients and to assess the usefulness of HF-USG to monitor the treatment with the use of three therapeutic regimens: tGKS of medium and low potency, TCI, UVA1 phototherapy. The relationship between ultrasound image and the severity of skin lesions expressed with the use of W-AD and EASI scores was taken into consideration. The aim of this project was also to investigate the relationship between ultrasound image and the degree of damage to the epidermal barrier, expressed by TEWL measure and degree of skin hydration (corneometry). In addition, comparison between sonograms of AD patients' skin with a histopathological pictures were evaluated and the detailed examination of noninflamed skin was performed.

The study included 55 AD patients aged 8-60 years old treated in hospital and outpatient clinic at the Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences. The study selected two control groups. Control group A consisted of 13 patients with a diagnosis of skin diseases, in which ultrasonography can show features similar to those seen in patients with AD (4 persons with mycosis fungoides, 6 with plaque psoriasis, 3 with disseminated eczema). Control group B included 15 healthy subjects with no symptoms of allergic diseases. Therapy for each patient with AD was based on one of three selected schemes. Twenty patients were treated using conventional therapy, which consisted of tGKS of medium and low potency applied 2 times a day. Twenty five patients were treated with TCI, and the remaining 10 underwent UVA1 phototherapy. Adjuvant therapy in each regimen was the proper skin care and the use of antihistamines.

The diagnosis of AD was made on the basis of Hanifin and Rajka criteria. The clinical assessment of patients with AD was based on W-AD score, which includes the sum of points obtained from the evaluation of subjective and objective signs, and on EASI score. In control groups A and B detailed patients' history was taken and thorough clinical examination was performed.

In each person involved in the study (both in patients with AD, as well as in control groups A and B) HF-USG was performed using ultrasound linear probe with a frequency of 20 MHz Dermascan C (version 3), Cortex Technology (Hadsund, Denmark). The analysis of the ultrasound image included the assessment of two parameters: measurement of the total skin echogenicity and thickness of hypoechogenic band lying just below the entrance echo (0-30 pixels) [echolucent area, subepidermal low-echogenic band (SLEB)]. In patients with a diagnosis of AD and control group A survey was carried out twice in the same location before treatment and after its completion (that is at the time of the control visit or the time dependent on the type of therapy, for example, after the irradiation cycle). In the control group B the USG was performed once within the elbow area. Moreover, in patients with AD and control group B non-invasive measurements of the functional state of the skin were performed including: measurement of TEWL (Tewameter TM 300, Courage-Khazaka), measurement of skin hydration (Corneometer CM 825, Courage-Khazaka) and the measurement of erythema and pigmentation (Color Meter II Cortex Technology). Those measurements were performed in locations analogous to ultrasound examination, with the agreement of guidelines. In addition, during the first visit in 16 patients diagnosed with AD (29.1%) a biopsy for histological examination from the lesional skin was performed. The intensity of epidermal hyperplasia, hyperkeratosis, spongiosis and parakeratosis as well as the number and severity of inflammatory infiltrates were evaluated on a scale of 0-4 points.

All patients reported the improvement of dermatological status expressed by a statistically significant decrease in the median of W-AD and EASI score. The improvement in subjective symptoms was also observed. Average echogenicity of the skin lesions in patients with AD was significantly lower before treatment, compared to studies performed after completion of therapy. There was no significant difference in the average measurements of clinically intact skin echogenicity in these patients. Hypoechogenic band within the inflamed skin was presented in most subjects (87.3%), and its average thickness was statistically significantly higher

before treatment. Within nonlesional skin SLEB was observed in 12.7% of patients before treatment, whereas in the last day of therapy its complete disappearance was detected. A statistically significantly lower mean skin echogenicity in patients with moderately-severe and severe clinical status was demonstrated. Also patients with more severe and generalized skin lesions had significantly thicker SLEB. There were no significant differences between ultrasound parameters and measurements of TEWL, skin hydration assessment and erythema and pigmentation. In control group A the sonograms were similar to those seen in AD patients, whereas in the control group B, mean skin echogenicity was significantly higher than each of the measurements performed in patients with AD.

Transepidermal water loss measurements of AD patients revealed a statistically significantly lower mean values of this parameter after treatment, both in relation to lesional and nonlesional skin, compared to the analysis before treatment. What is more, the analysis detected a statistically significant difference in the average TEWL value between groups differing in severity of skin lesions and patients with higher W-AD presented increased TEWL value. In the control group B the average value of TEWL was significantly lower than each of the measurements performed in patients with AD. Identical values of the control group B and AD patients were observed after treatment of AD within noninflamed skin.

Mean values of skin hydration measurements within the lesional skin were significantly lower before implementation the therapy. Whereas, studies of the nonlesional skin did not reveal statistically significant difference. No significant differences in the measurement of skin hydration between patients qualify for subgroups with mild / moderate and severe severity of the disease were revealed. In control group B, the average corneometric value was significantly higher than each of the measurements carried out in patients with AD.

Analyzing the results of measurements of erythema and pigmentation of the skin, the statistically significant declines in the value of erythema detected within lesional skin was only observed. In relation to the nonlesional skin and pigmentation no statistically significant difference were presented. Also no differences were demonstrated in these measurements after taking into account the severity of skin lesions. However, in the control group B mean measurements of erythema were significantly lower than the measurements of AD lesional skin.

Statistically significant correlations between W-AD score and TEWL within lesional skin lesions and between W-AD score and measurement of the skin echogenicity were observed. Moreover, also a statistically significant correlation between EASI index and SLEB designated in the inflamed skin was revealed. Further analysis demonstrated the correlation between subjective signs and such parameters like: TEWL measurement of lesional skin, SLEB and echogenicity of the inflamed skin.

In the biopsies taken from 16 patients with AD the features that indicate reactive changes within the epidermis were mainly found. There were statistically significant correlations between SLEB and each histologically analyzed parameter, and in relation to the skin echogenicity a correlation with the number of inflammatory cells was observed.

The presented results demonstrate the usefulness of HF-USG in the evaluation of the disease process in patients with AD, in particular in monitoring its treatment options. For the usefulness of HF-USG indicate statistically significant decrease in the average SLEB thickness and an increased in skin echogenicity after treatment in comparison to the assessment carried out prior to treatment. Measurement of skin echogenicity and SLEB thickness correlates with the severity of skin lesions in patients with AD and with the severity of subjective sign. The study also showed that clinically unaffected skin of patients with AD is a seemingly healthy skin and shows ultrasound abnormalities and disturbances in the functioning of the epidermal barrier. In comparison of histological examination with ultrasound analysis, it appears that SLEB in chronic phase of AD probably results from acantosis and the presence of perivascular inflammatory infiltrates. Whereas reduced skin echogenicity may be associated with inflammatory infiltrates. Hypoechoic band in the acute phase of the disorder probably involves the presence of spongiosis.

10. BIBLIOGRAFIA

- Adamek-Guzik T, Guzik T, Czerniawska-Mysik G.** Znaczenie obniżonej odporności na infekcje skóry: rola staphylococcus aureus. *Alergia Astma Immunologia.* 2001; 4:169-179.
- Addor FA, Aoki V.** Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2010;2:184-194.
- Akhavan A, Rudikoff D.** The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol.* 2003;3:225-240.
- Alexander H, Miller DL.** Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol.* 1979;72:17-19.
- Altmeyer P, El-Gammal S, Hoffmann K.** *Ultrasound in dermatology.* Berlin, Springer, 1992.
- Arikawa J, Ishibashi M, Kawashima M. i wsp.** Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus.* *J Invest Dermatol.* 2002;2:433-439.
- Beissert S, Schwarz A, Schwarz T.** Regulatory T cells. *J Invest Dermatol.* 2006; 1:15-24.
- Beissert S, Schwarz T.** Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. *Methods.* 2002;1:138-144.
- Berardesca E, Fideli D, Borroni G. i wsp.** In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 1990;5:400-404.
- Berardesca E.** EEMCO guidelines for the assessment of stratum corenum hydration; electrical methods. *Skin Res Technol.* 1997;3:126-132.
- Bieber T.** Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010;2:125-137.
- Boguniewicz M, Leung D.Y.** Recent insights into atopic dermatitis and implication for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:4-13.
- Boguniewicz M, Leung DY.** Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;1:233-246.
- Booth CC.** Robert Willan MD FRS (1757-1812): dermatologist of the millennium. *J R Soc Med.* 1999;6:313-318.

- Borgoño** CA, Michael IP, Komatsu N. i wsp. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem.* 2007;6:3640-3652.
- Bouwstra** J, Gooris G. The Lipid Organisation in Human Stratum Corneum and Model Systems. *The Open Dermatology Journal.* 2010;4:10-13.
- Braun-Falco** O, Korting HC. Normal pH value of human skin. *Hautarzt.* 1986;3:126-129.
- Brown** SJ, Relton CL, Liao H. i wsp. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol.* 2009;4:884-889.
- Bruynzeel-Koomen** C. IgE on Langerhans cells: new insights into the pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatologica.* 1986;4:181-183.
- Bubmann** C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;3:205-219.
- Buraczewska** I, Berne B, Lindberg M i wsp. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;3:492-498.
- Burgdorf** WHC, Plewig G, Wolff HH. i wsp. *Dermatologia.* Redakcja naukowa wydania polskiego: Gliński W, Czarnecka-Operacz M, Krasowska D. i wsp. Czelej, 2010.
- Candi** E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:328-340.
- Cardona** ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;3:688-695.
- Chomiczewska** D, Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia. Część III. Nieinwazyjne metody oceny właściwości biofizycznych skóry. *Med. Pr.* 2010;4:457–466.
- Cork** MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y. i wsp. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;1:3-21.
- Cork** MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y. i wsp. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;8:1892-1908.

- Czarnecka-Operacz M.** Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergologicznej u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przew Lek.* 2006;7:78-84.
- Czarnecka-Operacz M, Silny W.** Specific immunotherapy in atopic dermatitis-four-year treatment in different age and airborne allergy type subgroups. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006;4:230-240.
- Danby SG, Cork MJ.** A new understanding of atopic dermatitis: The role of epidermal barrier dysfunction and subclinical inflammation. *J Clinical Dermatol.* 2010;2:33-46.
- Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Silny W. i wsp.** Seemingly healthy skin in atopic dermatitis: observations with the use of high-frequency ultrasonography, preliminary study. *Skin Res Technol.* 2011 – przyjęte do publikacji.
- Darlenski R, Sassning S, Tsankov N. i wsp.** Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 2:295-303.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D. i wsp.** ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;3:317-328.
- Deraison C, Bonnart C, Lopez F. i wsp.** LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell.* 2007;9:3607-3619.
- De Rigal J, Escoffier C, Querleux B. i wsp.** Assessment of aging of the human skin in vivo by ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 1989;93:621-625.
- Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A. i wsp.** Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1998;1:27-30.
- Ekholm E, Egelrud T.** The expression of stratum corneum chymotryptic enzyme in human anagen hair follicles: further evidence for its involvement in desquamation-like processes. *Br J Dermatol.* 1998;4:585-590.
- Ekholm E, Egelrud T.** Expression of stratum corneum chymotryptic enzyme in relation to other markers of epidermal differentiation in a skin explant model. *Exp Dermatol.* 2000;1:65-70.
- Elias PM.** Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol.* 1983;80:44-49.
- Elias PM, Wood LC, Feingold KR.** Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat.* 1999;3:119-126.

- Elias** PM, Schmuth M, Uchida Y. i wsp. Basis for the permeability barrier abnormality in lamellar ichthyosis. *Exp Dermatol.* 2002;3:248-256.
- Elias** PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;1216:1337-1343.
- Engman** MF, Weiss RS, Engman ME. Eczema and environment. *Med Clin North Am.* 1936;20:651-663.
- Finlay** AY, Nicholls S, King CS, Marks R. The 'dry' non-eczematous skin associated with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1980;3:249-256.
- Fornage** BD, Deshayes JL. Ultrasound of normal skin. *J Clin Ultrasound.* 1986; 8:619-622.
- Fornage** BD. High-frequency sonography of the skin. *Eur J Ultrasound.* 1995;2:173-182.
- Forrest** S, Dunn K, Elliott K, Fitzpatrick E. i wsp. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;5:1066-1070.
- Fullerton** A, Fischer T, Lahti A. i wsp. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1996;1:1-10.
- Gambichler** T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:197-203.
- Gliński** W, Kruszewski J, Silny W. i wsp. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Pol Merk Lek.* 2004;17:3-15.
- Gliński** W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów.* Czelej, Lublin, 2002.
- Gniadecka** M, Jemec GBE. Quantitative evaluation of chronological aging and photoaging in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. *Br J Dermatol.* 1989; 139: 815-21.
- Gniadecka** M. Dermal oedema in lipodermatosclerosis: distribution, effects of posture and compressive therapy evaluated by high-frequency ultrasonography. *Acta Derm Venereol.* 1995;2:120-124.
- Gottlober** P, Jansen T, Peter R. i wsp. Perorale Behandlung der Rosacea conglobata mit Isotretinoin: Therapiekontrolle mit der 20 MHz-Sonographie. *Z Hautkr* 1997;72:24-26.

- Greisenegger** E, Novak N, Maintz L. i wsp. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;5:607-610.
- Grewe** M, Walther S, Gyufko K. i wsp. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* 1995;3:407-410.
- Grewe** M, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E. i wsp. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today.* 1998;8:359-361.
- Gupta** J, Grube E, Ericksen MB. i wsp. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;3:725-730.
- Hahtela** T, Heiskala M, Suoniemi I. Allergic disorders and immediate skin test reactivity in Finnish adolescents. *Allergy.* 1980;5:433-441.
- Hachem** JP, Crumrine D, Fluhr J. i wsp. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;2:345-353.
- Hachem** JP, Man MQ, Crumrine D. i wsp. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* 2005;3:510-520.
- Hanifin** JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1980;92:44-47.
- Hanifin** J.M., Thurston M., Omoto M. i wsp. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2001;10:11-18.
- Hara** J, Higuchi K, Okamoto R. i wsp. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2000;3:406-413.
- Harding** CR, Bartolone J, Rawlings AV. Effects of natural moisturizing factor and lactic isomers on skin function. CRC Press, London, 2000.
- Harland** CC, Bamber JC, Gusterson BA. i wsp. High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumours. *Br J Dermatol.* 1993;5:525-532.
- Hayashi** K, Koga H, Uhara H. i wsp. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness

in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol*. 2009;5:426-430.

Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA. i wsp. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med*. 1997;24:1720-1725.

Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S i wsp. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol*. 1991;164:3-16.

Hoffmann K, Dirschka T, Schwarze H. Non-invasive evaluation of inflammation in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1994;3:347-353.

Hoffmann K, Dirschka T, Schwarze H. i wsp. 20 MHz sonography, colorimetry and image analysis in the evaluation of psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 1995;9:103-110.

Holm EA, Wulf HC, Thomassen L. i wsp. Instrumental assessment of atopic eczema: validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:772-780.

Hon KL, Wong KY, Leung TF. i wsp. Comparison of skin hydration evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score, and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;1:45-50.

Hubiche T, Ged C, Benard A. i wsp. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol*. 2007;6:499-505.

Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G. i wsp. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:375-382.

Jemec GB, Gniadecka M, Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound. *Eur J Dermatol*. 2000;10:492-497.

Jenerowicz D. Wybrane białka eozynofili jako wskaźnik stanu zapalnego u chorych na atopowe zapalenie skóry. Rozprawa doktorska. Poznań, 2004.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;5:832-836.

Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Węgrzyn A. Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Post Dermatol Alergol*. 2011;5:389–395.

- Kato** A, Fukai K, Oiso N. i wsp. Association of SPINK5 gene polymorphism with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*. 2003;148:665-669.
- Korting** HC, Vieluf D, Kerschner M. 0.25% prednicarbate cream and the corresponding vehicle induce less skin atrophy than 0.1% betamethasone-17-valerate cream and 0.05% clobetasol-17-propionate cream. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;2:159-61.
- Kowalewski** C. Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych. *Post Dermatol Alergol*. 2009;5:342–343.
- Krathen** RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;2:338-340.
- Kristiina** AK. Improvement of skin barrier function during treatment of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1988;90:218-224.
- Kruszewski** R, Kruszewski J. 40 lat IgE. *Przew Lek*. 2007;10:14-16.
- Krutmann** J, Czech W, Diepgen T. i wsp. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:225-230.
- Krutmann** J, Diepgen T, Luger TA. i wsp. High-dose UVA-1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:589-593.
- Lane** JE, Cheyney JM, Lane TN. i wsp. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;1:68-72.
- Laske** N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:86-88.
- 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;3:1374-1380.
- Leung** DY, Boguniewicz M, Howell MD. i wsp. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004;5:651-657.
- Loden** M, Anderson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with moisturizing cream (Canoderm®). *Br J Dermatol*. 1999;140:264-267.
- Loden** M. The skin barrier and use of moisturizers in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:145-57.
- Lucky** AW, Leach AD, Laskarzewski P. i wsp. Use of emollient as steroid sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1997;14:321-324.

- Marciniak** A, Hasse-Cieślińska M, Jenerowicz D. i wsp. Znaczenie kryteriów mniejszych Hanifina i Rajki w diagnostyce chorych na atopowe zapalenie skóry. *Post Dermatol Alergol.* 2008;2:55–60.
- McGirt** LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;1:202-208.
- Meduri** NB, Vandergriff T, Rasmussen H. i wsp. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;4:106-112.
- Meingassner** JG. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1997;137:568-576.
- Morison** WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J. Dermatol.* 1978,98:26-30.
- Mittermann** I, Aichberger KJ, Bänder R. i wsp. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;5:367-371.
- Mogensen** M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg.* 2007;10:1158-1174.
- Moshell** AN. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *JID.* 2005;24:1099-1110.
- Mücke** H, Mohr KT, Rümmler A. i wsp. Skin pH value on hands after application of soap, cleaners and hand disinfectants. *Pharmazie.* 1993;6:468-469.
- Nemoto-Hasebe** I, Akiyama M, Nomura T. i wsp. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 2009;3:682-689.
- Noszczyk** M. Kosmetologia pielęgnacyjna i lekarska. Warszawa. PZWL, 2010.
- Novak** N, Kruse S, Kraft S. i wsp. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;4:870-875.
- Novak** N, Bieber T. Pathogenesis of atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; 12:994-1004.
- Olek-Hrab** K, Osmola-Mańkowska A, Silny W. i wsp. Use of UVA1 in the treatment of mycosis fungoides – case report. *Post Dermatol Alergol.* 2011;28:158-164.
- Ong** PY, Ohtake T, Brandt C. i wsp. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;15:1151-1160.

- Ong PY**, Leung DY. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;5:384-389.
- O'Regan GM**, Irvine AD. The role of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;5:406-410.
- Palmer CN**, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. i wsp. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;4:441-446.
- Pinnagoda J**, Tupker RA, Agner T. i wsp. Quidelines for transepidermal water loss measurement: a report from the standardization group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1990;22:164-178.
- Pisiewicz K**, Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Zastosowanie płatkowych testów skórnych z alergenami powietrzno pochodnymi w diagnostyce atopowego zapalenia skóry. *Post Derm Alerg.* 2003;3:131-135.
- Placek W.** Rola podłoży i emolientów w profilaktyce i przywracaniu bariery naskórkowej. *Dermatol Estet.* 1999;4:174-178.
- Polańska A**, Dańczak-Pazdrowska A, Silny W. i wsp. High-frequency ultrasonography in monitoring the effects of treatment of selected dermatoses. *Post Dermatol Alergol.* 2011;4:255-260.
- Proksch E**, Fölster-Holst R, Jensen JM. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci.* 2006;3:159-69.
- Proksch E**, Brandner J, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology.* 2008;17:1063-1072.
- Proksch E**, Fölster-Holst R, Bräutigam M. i wsp. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;10:899-910.
- Raap U**, Wichmann K, Bruder M. i wsp. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;2:421-423.
- Rajka G.** Transepidermal water loss on the hands in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Forsch.* 1974;2:111-115.
- Rallan D**, Harland CC. Ultrasound in dermatology – basic principles and applications. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:632-638.
- Reitamo S**, Rustin M, Ruzicka T. i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin immunol.* 2002;109:547-555.

- Reitamo S**, Luger T A, Steinhoff M. Textbook of Atopic Dermatitis. Informa Ltd., 2008.
- Ring J**, Przybilla B, Ruzicka T. Handbook of atopic dermatitis. Springer, 2006.
- Rogiers V**, EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;2:117-128.
- Romański B**. Choroby alergiczne na przełomie wieków- epidemiologia, profilaktyka, leczenie. *Alergia Astma Immunologia*. 1998;1:12-16.
- Rosińska D**, Chodorowska G, Roszkiewicz J. i wsp. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem pimekrolimus (1% krem) u chorych na atopowe zapalenie skóry – doświadczenia polskie. *Post Dermatol Alergol*. 2005;1:1-9.
- Rystedt I**. Prognostic factors in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;3:206-213.
- Scheinfeld NS**, Tutrone WD, Weinberg JM. i wsp. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;3:241-248.
- Schmitt J**, Langan S, Williams AC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1389-1398.
- Seidenari S**, Turnaturi C, Motolese A. i wsp. Echographic evaluation of edema induced by patch test chambers. *Contact Dermatitis*. 1992;5:331-332.
- Sergeant A**, Campbell LE, Hull PR. i wsp. Heterozygous null alleles in filaggrin contribute to clinical dry skin in young adults and the elderly. *J Invest Dermatol*. 2009;4:1042-1105.
- Serup J**. Localized scleroderma (morphea): thickness of sclerotic plaques as measured by 15-MHZ pulsed ultrasound. *Acta Dermatol Venereol*. 1984;64:214-219.
- Serup J**, Keiding J, Fullerton A. i wsp. High-frequency ultrasound examination of skin: introduction to guide. W: Serup J, Jemec G, Handbook of Noninvasive methods and the skin. Boca Raton, CRC Press, 1999;5:239-256.
- Shaw TE**, Currie GP, Koudelka CW. i wsp. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol*. 2011; 1:67-73.
- Sheu HM**, Lee JY, Chai CY. i wsp. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1997;6:884-890.

Silny W, Czarnecka-Operacz M. Epidemiologia uczulenia na roztocze: częstość występowania, obraz kliniczny, sezonowość objawów. *Alergia*. 1999; 3:1-6.

Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gołębka E. i wsp. Punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przeegl Dermatol*. 1999;86:215-222.

Silny W, Czarnecka-Operacz M. Testy skórne w diagnostyce chorób alergicznych. *Post Dermatol Alergol*. 2001;2:80-84.

Silny W, Czarnecka-Operacz M. Działanie niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Post Dermatol Alergol*. 2003;1:30-6.

Silny W, Czarnecka-Operacz M. Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis--results of double blind placebo controlled study. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;126:558-565.

Silny W, Czarnecka-Operacz M. Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Przeegl Dermatol*. 2009;96:99-103.

Silny W, Czarnecka-Operacz M, Hasse-Cieślińska M. i wsp. Wpływ emolientu Eucerin® Kojące mleczko do ciała 12% Omega na przeznaskórkową utratę wody, nawilżenie naskórka i elastyczność skóry u dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry. *Post Dermatol Alergol*. 2009;1 8–16.

Silny W, Osmola-Mankowska A, Czarnecka-Operacz M. i wsp. Eosinophilic fascitis: a report of two cases treated with ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:325-327.

Silny W, Czarnecka-Operacz M, Gliński W. Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Post Dermatol Alergol*. 2010;5:365–383.

Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Osmola-Mańkowska A. i wsp. High-frequency ultrasonography as a useful device to objective assessment of UVA1 treatment-preliminary study. P208, EADV, Gothenburg, 2010.

Silny W, Osmola-Mańkowska A, Czarnecka-Operacz M. i wsp. Wąskozakresowa fototerapia UVA-1 w lecznictwie dermatologicznym – pierwsze polskie doświadczenia. *Post Dermatol Alergol*. 2010;27:1-10.

Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. i wsp. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;3:337-342.

- Sonkoly E**, Muller A, Lauerma AI. i wsp. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;2:411-417.
- Southwood WF**. The thickness of the skin. *Plast Reconstr Surg*. 1955;5:423-429.
- Sprecher E**, Chavanas S, DiGiovanna JJ. i wsp. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol*. 2001;2:179-187.
- Strachan DP**. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;6710:1259-1260.
- Steinert PM**, Cantieri JS, Teller DC. i wsp. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;7:4097-4101.
- Sugarman J**. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27:108-114.
- Suh KS**, Kang JS, Baek JW. i wsp. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol*. 2010;1:1-8.
- Szymanska E**, Nowicki A, Mlosek K. i wsp. Skin imaging with high frequency ultrasound – preliminary results. *Eur J Ultrasound*. 2000;12:9-16.
- Syed ZU**, Hamzavi IH. Photomedicine and phototherapy considerations for patients with skin of color. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;1:10-16.
- Taniguchi H**, Ohki O, Yokozeki H. i wsp. Cataract and retinal detachment in patients with severe atopic dermatitis. *J Dermatol*. 1999;26:658-665.
- Toda M**, Leung DY, Molet S. i wsp. Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;4:875-881.
- Tupker RA**, Pinnagoda J, Coenraads PJ. i wsp. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1990;2:199-205.
- Uehara M**. Clinical and histological features of dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;114:82-86.
- Uehara M**, Ofuji S. Abnormal vascular reactions in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1977;5:627-629.
- Wallach D**, Coste J, Tilles G. i wsp. The first images of atopic dermatitis: an attempt at retrospective diagnosis in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2005;4:684-689.
- Walley AJ**, Chavanas S, Moffatt MF. i wsp. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet*. 2001;2:175-178.

- Weidinger S**, Baurecht H, Wagenpfeil S. i wsp. Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;3:560-568.
- Weidinger S**, O'Sullivan M, Illig T. i wsp. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;5:1203-1209.
- Werfel T**. Topical use of pimecrolimus in atopic dermatitis: update on the safety and efficacy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:739-742.
- Werner Y**, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1985;2:102-105.
- Werner Y**. The water content of the stratum corneum in patients with atopic dermatitis. Measurement with the Corneometer CM 420. *Acta Derm Venereol.* 1986;4:281-284.
- Williams H**, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;1:209-213.
- Wojnowska D**, Chodorowska G, Juszkiewicz-Borowiec M. Sucha skóra - patogeneza, klinika i leczenie. *Post Dermatol Alergol.* 2003;2:98-105.
- Wollenberg A**, Reitamo S, Atzori F. i wsp. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;6:742-750.
- Wollenberg A**, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-278.
- Wollenberg A**, Frank R, Kroth J. i wsp. Proactive therapy of atopic eczema- an evidence-based concept with a behavioral background. *JDDG.* 2009;7:117-121.
- Yang LP**, Keam SJ. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs.* 2008;68:855-873.
- Yasueda H**, Mita H, Akiyama K. i wsp. Allergens from Dermatophagoides mites with chymotryptic activity. *Clin Exp Allergy.* 1993;5:384-390.
- York NR**, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol.* 2010;6:623-630.
- Vaillant L**, Berson M, Machet L. i wsp. Ultrasound imaging of psoriatic skin: a noninvasive technique to evaluate treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1994;11:786-790.