

Wiesława Sudnik

**Rola selektyn E, L i P w patomechanizmie
łysienia plackowatego**

Rozprawa doktorska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Promotor: prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Poznań 2012

Mojemu promotorowi, **Panu Profesorowi Wojciechowi Silnemu**, pragnę złożyć serdeczne podziękowania za umożliwienie rozwoju drogi naukowej oraz za wartościowe uwagi i wszechstronną pomoc podczas realizacji niniejszej pracy.

Serdecznie dziękuję także **Pani Docent Aleksandrze Dańczak-Pazdrowskiej** za cenne rady, poświęcony czas i okazaną pomoc w powstawaniu pracy.

Wszystkim **Pracownikom Katedry i Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu** dziękuję za pomoc w praktycznym przeprowadzeniu badań.

**Pracę dedykuję moim Najbliższym
Rodzicom i Mężowi**

SPIS TREŚCI

WYKAZ CZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW.....	4
1. WPROWADZENIE.....	5
1.1. Budowa włosów i paznokci	5
1.2. Łysienie	8
1.3. Łysienie plackowate.....	11
1.3.1. Rys historyczny.....	11
1.3.2. Epidemiologia.....	12
1.3.3. Patomechanizm.....	13
1.3.3.1. Teoria immunologiczna	14
1.3.3.2. Teoria genetyczna	17
1.3.3.3. Teoria psychologiczna	18
1.3.3.4. Teoria naczyniowa	19
1.3.4. Obraz kliniczny	20
1.3.5. Postacie kliniczne łysienia plackowatego	24
1.3.6. Ocena stopnia ciężkości stanu klinicznego.....	28
1.3.7. Obraz histologiczny	30
1.4. Selektyny.....	31
1.4.1. Selektyna E	32
1.4.2. Selektyna L	33
1.4.3. Selektyna P	34
1.4.4. Znaczenie selektyn w wybranych schorzeniach dermatologicznych.....	35
1.5. Kapilaroskopia.....	39
1.6. Fotopletyzmografia.....	40
2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	41
3. MATERIAŁ I METODY	43
3.1. Materiał.....	43
3.1.1. Charakterystyka grupy chorych na łysienie plackowate.....	44
3.1.1.1. Charakterystyka podgrupy chorych na łysienie plackowate ograniczone.....	46
3.1.1.2. Charakterystyka podgrupy chorych na łysienie plackowate całkowite i uogólnione ..	47
3.1.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia w grupie badanej	49
3.1.2. Charakterystyka grup kontrolnych.....	49
3.1.2.1. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której wykonano badanie immunoenzymatyczne ELISA.....	51
3.1.2.1.1. Charakterystyka podgrupy chorych na łuszczycę.....	51
3.1.2.1.2. Charakterystyka podgrupy osób zdrowych.....	53
3.1.2.2. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której przeprowadzono badanie kapilaroskopowe.....	54
3.1.2.3. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której przeprowadzono badanie fotopletyzmo- graficzne.....	55
3.2. Metody.....	57
3.2.1. Ocena stanu klinicznego chorych na łysienie plackowate	57

3.2.2.	Ocena aktywności łysienia plackowatego	57
3.2.3.	Ocena stanu klinicznego chorych na łuszczycę pospolitą	58
3.2.4.	Badanie immunoenzymatyczne ELISA	58
3.2.5.	Badanie kapilaroskopowe.	59
3.2.6.	Badanie fotopletyzmograficzne.....	61
3.3.	Analiza statystyczna.....	61
4.	WYNIKI	63
4.1.	Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na łysienie plackowate.	63
4.2.	Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na łuszczycę.....	67
4.3.	Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyn w badanych grupach oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyn pomiędzy badanymi grupami.....	69
4.3.1.	Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny E pomiędzy badanymi grupami.....	69
4.3.2.	Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny L pomiędzy badanymi grupami.....	77
4.3.3.	Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny P pomiędzy badanymi grupami.....	83
4.3.4.	Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi oraz stężeniem rozpuszczalnych form selektyn w surowicy krwi chorych na łuszczycę.....	88
4.4.	Wyniki zależności pomiędzy surowicznym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.....	90
4.4.1.	Wyniki zależności pomiędzy surowicznym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny E a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.	90
4.4.2.	Wyniki zależności pomiędzy surowicznym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny L a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.	92
4.4.3.	Wyniki zależności pomiędzy surowicznym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny P a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.	94
4.5.	Wyniki oceny kapilaroskopowej naczyń wałów paznokciowych u chorych na łysienie plackowate oraz zależność pomiędzy oceną kapilaroskopową a surowicznym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.	96
4.5.1.	Wyniki oceny kapilaroskopowej wałów paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.	96
4.5.2.	Zależność pomiędzy oceną kapilaroskopową a surowicznym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn	102
4.6.	Wyniki oceny fotopletyzmograficznej u chorych na łysienie plackowate oraz zależność pomiędzy oceną fotopletyzmograficzną a surowicznym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.....	104
4.6.1.	Wyniki oceny fotopletyzmograficznej u chorych na łysienie plackowate.....	104
4.6.2.	Zależność pomiędzy oceną fotopletyzmograficzną a surowicznym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.....	108
5.	OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja	110
5.1.	Omówienie wyników badania podmiotowego chorych na łysienie plackowate.	110
5.2.	Omówienie wyników oznaczenia surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyn u chorych na łysienie plackowate względem grup kontrolnych oraz ocena różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyn pomiędzy badanymi grupami.....	113

5.2.1.	Selektyna E.....	113
5.2.2.	Selektyna L	116
5.2.3.	Selektyna P	118
5.3.	Zmiany paznokciowe u chorych na łysienie plackowate	120
5.3.1.	Badanie przedmiotowe.....	120
5.3.2.	Zmiany paznokciowe a selektyny	121
5.3.3.	Badanie kapilaroskopowe u chorych na łysienie plackowate	122
5.3.4.	Badanie fotopletyzmo­graficzne u chorych na łysienie plackowate	123
5.4.	Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań	126
6.	WNIOSKI.....	128
7.	PIŚMIENNICTWO	129
8.	STRESZCZENIE	144
9.	SUMMARY	148

WYKAZ CZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

- AA - łysienie plackowate (*alopecia areata*)
- AAC - łysienie plackowate ograniczone (*alopecia areata circumscripta*)
- AAM - łysienie plackowate wieloogniskowe (*alopecia areata multifocalis*)
- AAU - łysienie plackowate jednoogniskowe (*alopecia areata unifocalis*)
- AT - łysienie całkowite (*alopecia totalis*)
- AU - łysienie uogólnione (*alopecia universalis*)
- AM - łysienie złośliwe (*alopecia maligna*)
- EGF - naskórkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor*)
- FGF - czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor*)
- HLA - antygeny ludzkich leukocytów (*human leukocyte antigens*)
- IGF - insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor*)
- IL - interleukina (*interleukin*)
- KGF - czynnik wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor*)
- MHC - główny układ zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*)
- MRP - białka związane z melanogenezą (*melanosis related proteins*)
- n - liczebność grupy (*numer of group*)
- NK - naturalne komórki cytotoksyczne (*natural killer cells*)
- P - poziom istotności statystycznej
- PASI - wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy (*psoriasis area and severity index*)
- R - współczynnik korelacji
- SALT - wskaźnik nasilenia łysienia plackowatego (*severity of alopecia areata score*)
- SD - odchylenie standardowe (*standard deviation*)
- SE - błąd statystyczny (*statistical error*)
- SLE - układowy toczeń rumieniowaty (*systemic lupus erythematosus*)
- TGF - transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor*)
- VEGF - śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*)

1. WPROWADZENIE.

Włosy pokrywają prawie całą powierzchnię skóry za wyjątkiem dłoni, podeszew, powierzchni wewnętrznej palców dłoni i stóp, czerwieni wargowej, łechtaczki oraz wewnętrznej powierzchni napletka (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2003, Burgdorf i wsp. 2010). Determinują one wygląd zewnętrzny i pozostają istotnym źródłem informacji o zdrowiu, stylu życia człowieka. Anomalie w ich wyglądzie mają duże znaczenie psychologiczne (Broniarczyk-Dyła i Pajor 2011). Włosy spełniają wiele czynności fizjologicznych, wśród których wymienia się ochronę przed czynnikami mechanicznymi, chemicznymi i fizycznymi (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2003, Burgdorf i wsp. 2010). Działają również jako narząd dotyku, przekazując bodźce czucia oraz podniety seksualne. Ich pierwotna funkcja regulowania temperatury ciała została zredukowana (Joss-Wichmann i Broniarczyk-Dyła 2005, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2003).

1.1. Budowa włosów i paznokci.

Ze względu na budowę i funkcje rozróżniamy trzy rodzaje włosów. Pierwszy z nich to włosy *lanugo* pozbawione rdzenia, bezbarwne i cienkie, stanowiące delikatne owłosienie płodu. Rosną one synchronicznie, a od 36. tygodnia życia płodowego wypadają bezpowrotnie (Burgdorf i wsp. 2010). Kolejny rodzaj stanowią włosy meszkowe, które lokalizują się niemal we wszystkich okolicach ciała. Osiągają do 2 cm długości, są cieńsze i również pozbawione rdzenia. Ich mieszki mają małe rozmiary i lokalizują się tuż pod naskórkiem. Rosną wolniej, jednak ich cykl życiowy wykazuje większą dynamikę (Burgdorf i wsp. 2010). Ostatni rodzaj to włosy zajmujące okolicę głowy, rzęs, brwi. Posiadają rdzeń, są grube, długie i silniej zabarwione. Ich korzenie tkwią głęboko w skórze, sięgając aż do tkanki podskórnej. Nazywamy je włosami dojrzałymi (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2003, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009, Burgdorf i wsp. 2010). Włosy zależne od płci rozwijają się z włosów meszkowych w okresie pokwitania pod wpływem hormonów płciowych. U kobiet i mężczyzn włosy łonowe i pachowe rozwijają się w wyniku wpływu androgenów, z kolei owłosienie brody i całego ciała zależne jest od wysokiego stężenia androgenów osiąganego jedynie u płci męskiej (Burgdorf i wsp. 2010).

Ze względów praktycznych włos dzielimy na łodygę, wolną część wychodzącą ponad powierzchnię naskórka i przebiegający ukośnie przez skórę oraz tkankę podskórną korzeń (Kozłowska

i Kozłowska 2001, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009, Burgdorf i wsp. 2010). Włos powstaje w wyniku proliferacji komórek macierzy, a następnie rogowacenia komórek korzenia. Jego grubość jest determinowana przez wielkość opuszki i brodawki mieszka (Burgdorf i wsp. 2010).

W przekroju poprzecznym włos ma budowę warstwową. Zaczynając od zewnątrz wyróżniamy trzy koncentrycznie ułożone warstwy: osłonkę, korę oraz rdzeń. Ten ostatni w dojrzałych włosach występuje w postaci szczątkowej (Burgdorf i wsp. 2010). Większość masy włosa stanowi kora, która jest zbudowana z ułożonych podłużnie keratynocytów. Ostatnią warstwą jest osłonka, w skład której wchodzi zrogowaciałe, nachodzące na siebie dachówkowato komórki. Komórki te nie ulegają złuszczeniu, a tworzą litą strukturę zwaną keratyną twardą (Kozłowska i Kozłowska 2001, Brzezińska-Wcisło i wsp 2009).

W cyklu życiowym włosa wyróżnić możemy rytmicznie następujące po sobie trzy fazy. W pierwszej fazie mieszek włosowy osiąga swoją maksymalną wielkość, a komórki macierzy charakteryzuje intensywna aktywność mitotyczna. Ta faza wzrostu, zwana anagenem, jest najdłuższą wśród wszystkich trzech, bo trwa od 3 do 6 lat (Kallas i wsp. 1997, Burgdorf i wsp. 2010). Kolejną fazą jest faza przejściowa, określana katagenem, która jest najkrótsza z omawianych faz, bo nie trwa dłużej niż 2 tygodnie. W tym czasie, w wyniku apoptozy, zniszczeniu ulega około dwie trzecie mieszka włosowego. Wymiary brodawki skórnej ulegają znacznemu zmniejszeniu, a włos przybiera kształt maczugowaty (Kallas i wsp. 1997, Burgdorf i wsp. 2010). Natomiast faza spoczynku, zwana telogenem, trwa od 2 do 4 miesięcy. Taki włos jest nieczynny metabolicznie i tkwi w górnej części mieszka włosowego (Kallas i wsp. 1997, Burgdorf i wsp. 2010). Proces „wypychania” włosa telogenowego przez nowo rosnący włos anagenowy nazywany jest teloptozą (Rebora i Guarrera 2002). Wtedy komórki pnia wędrują z opuszki do miejsca, gdzie wcześniej mieściła się brodawka, zapoczątkowując tym samym wzrost kolejnego włosa (Burgdorf i wsp. 2010). Uważa się, że w ciągu całego życia człowieka każdy mieszek może przechodzić swój cykl średnio od 20 do 30 razy (Kozłowska i Kozłowska 2001). Dynamika wzrostu włosa zależy zarówno od jego typu, jak i od owłosionej okolicy ciała. Cykl włosowy u człowieka jest niesynchronizowany, a więc sąsiadujące ze sobą mieszki włosowe są w różnym okresie cyklu włosowego (Kallas i wsp. 1997, Kozłowska i Kozłowska 2001). Wzrost włosa może być regulowany przez androgeny, estrogeny, prolaktynę i hormony tarczycy (Burgdorf i wsp. 2010).

Mieszek włosowy jest zagłębieniem naskórka, które przechodzi w zewnętrzną pochewkę włosa i jego korzeń wraz z pochewką wewnętrzną. Zbudowany jest z części naskórkowej (korzeń włosa, pochewka włosa, gruczoł łojowy), części łącznotkankowej (brodawka, torebka łącznotkankowa) oraz

mięśnia przywłosnego (Kozłowska i Kozłowska 2001). W budowie mieszka włosowego uwzględnia się trzy podstawowe części: górną zwaną lejkiem, pośrednią inaczej nazywaną cieśnią (rozciąga się pomiędzy przyczepem mięśnia przywłosnego, a ujściem gruczołu łojowego) oraz obejmującą opuszkę część dolną (Sperling 1991). Opuszkę możemy dalej dzielić na macierz i brodawkę włosa. Macierz włosa składa się z dzielących się i różnicujących komórek pochodzących z komórek macierzystych (Sperling 1991, Kozłowska i Kozłowska 2001). Między tymi ostatnimi znajdują się rozproszone melanocyty, które poprzez liczne wypustki wypełnione melanosomami przekazują barwnik do wyżej położonych komórek macierzy, determinując w ten sposób barwę włosa (Sperling 1991, Kozłowska i Kozłowska 2001). Brodawka włosa, silnie unaczyniona i unerwiona, składa się głównie z komórek tkanki łącznej, które biorą udział w syntezie cytokin oraz macierzy zewnątrzkomórkowej (Kozłowska i Kozłowska 2001). Mają one również zdolność pobudzania komórek macierzystych we wczesnej fazie anagenu do tworzenia komórek potomnych (Kozłowska i Kozłowska 2001). Istotną rolę w regulacji cyklu włosowego odgrywają rozliczne cytokiny. Za inicjację fazy wzrostu włosa i jego podtrzymanie odpowiadać ma m. in. naskórkowy czynnik wzrostu [*epidermal growth factor* (EGF)], transformujący czynnik wzrostu [*transforming growth factor* (TGF)]- α , insulinopodobny czynnik wzrostu [*insulin-like growth factor* (IGF)] -1, czynnik wzrostu keratynocytów [*keratinocyte growth factor* (KGF)]- 1 (Sperling 1991, Kozłowska i Kozłowska 2001). Z kolei śródbłonkowy czynnik wzrostu [*vascular endothelial growth factor* (VEGF)] i czynnik wzrostu fibroblastów [*fibroblast growth factor* (FGF)] we wczesnej fazie anagenu pobudzają angiogenezę, wpływając na śródbłonek i otaczającą mezenchymę (Sperling 1991, Kozłowska i Kozłowska 2001).

W przekroju poprzecznym przez opisywaną dolną część mieszka włosowego wyróżniono kilka warstw. Bezpośrednio do włosa przylega pochewka wewnętrzna korzenia włosa. Zbudowana jest ona z powłoczki pochewki wewnętrznej, warstwy *Huxleya* i warstwy *Henlego*. Natomiast pochewka zewnętrzna korzenia włosa składa się z warstwy komórek towarzyszących, sąsiadujących z warstwą *Henlego* oraz z warstwy właściwej pochewki zewnętrznej, otoczonej błoną szklaną, stanowiącą rodzaj błony podstawnej (Kozłowska i Kozłowska 2001). Wybrzuszenie pochewki zewnętrznej włosa, zwane w piśmiennictwie anglojęzycznym „*bulge*”, zawiera również komórki macierzyste i jest zlokalizowane pod gruczołem łojowym, w miejscu przyczepu mięśnia przywłosnego (Kozłowska i Kozłowska 2001).

W życiu płodowym w przebiegu waskulogenezy tworzona jest pierwotna sieć naczyń, w tym unaczynienie skóry. Następnie, w wyniku angiogenezy, dochodzi do rozbudowy tych istniejących, prowadząc do utworzenia dojrzałej sieci naczyń. Opisywane wyżej zdarzenia uznawane za fizjologiczne w życiu płodowym, u dzieci i dorosłych świadczą o patologii. Jednym z wyjątków jest angiogeneza naczyń skóry, która nie jest oznaką choroby i obserwowana jest m. in. w gojących się

ranach lub w przypadku wzrostu mieszka włosowego (Odorisio i wsp. 2006). Ten ostatni jest otoczony gęstą siecią naczyń krwionośnych odchodzących od głębokiego splotu naczyniowego, przy czym brodawka posiada oddzielne unaczynienie (Cormia i Ernyey 1961, Burgdorf i wsp. 2010). Jest ono obfite w fazie anagenu w wyniku zwiększenia ilości i objętości naczyń, natomiast uboższe w katagenie i telogenie kiedy to opuszka włosa wędruje ku górze, a zaopatrujące ją naczynia ulegają zwyrodnieniu (Cormia i Ernyey 1961, Odorisio i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010).

Paznokciec, podobnie jak włos jest przydatkiem skóry, ale w odróżnieniu od tego pierwszego, rośnie w sposób ciągły (Burgdorf i wsp. 2010). Pełni on, obok waloru kosmetycznego, istotną funkcję ochronną opuszek palców rąk i stóp. Zbudowany jest z macierzy, płytki paznokciowej, łożyska oraz otaczającej skórki (Burgdorf i wsp. 2010). Macierz to miejsce wzrostu paznokcia. Nad tą ostatnią znajduje się skóra zwana wałem paznokciowym. Od strony wału paznokciec pokrywa obrąbek naskórka- skórka. W części proksymalnej mieści się zbieżenie. Płytki paznokciowa leży na dobrze unaczynionym podłożu, łożysku paznokcia, które ściśle do niego przylega i łączy się ku tyłowi z macierzą (Burgdorf i wsp. 2010). Główne unaczynienie macierzy paznokcia stanowią kapilary odchodzące od powierzchniowego splotu podbrodawkowego. Wnikają one do wału paznokciowego dostarczając substancje odżywcze (Kamińska-Winciorek 2008, Burgdorf i wsp. 2010).

1.2. Łysienie.

Spektrum chorób włosów jest bardzo szerokie i mogą dotyczyć zaburzeń liczby włosów, zmian typu owłosienia, zaburzeń struktury włosa lub jego koloru, chorób infekcyjnych (np. grzybice) (Burgdorf i wsp. 2010). Ponieważ przedstawienie wszystkich chorób włosów nie jest tematem niniejszej pracy, dlatego też nie zostaną one szczegółowo omówione. Głównym problemem spotykanym w praktyce lekarskiej jest problem łysienia (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2003, Joss-Wichmann i Broniarczyk-Dyła 2005, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009, Wasylyszyn i wsp 2010). Najczęstsze przyczyny łysienia przedstawiono w tabeli 1. Włosy wypadają każdego dnia, a ich dzienna utrata w warunkach fizjologicznych waha się od 70 do 100 (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009). O nadmiernej utracie włosów mówimy gdy wypada ich ponad 100 na dobę i zjawisko to trwa nie krócej niż kilka tygodni (Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009). W diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorób przebiegających z łysieniem wykorzystywane są m. in. badanie trichologiczne, trichoskopowe,

dermoskopowe, a także histopatologiczne (Kamińska-Winciorek 2008, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009, Burgdorf i wsp. 2010).

W literaturze spotykamy dużo różnych schematów podziału łysienia. Najogólniej można je podzielić na wrodzone i nabyte. Wśród wrodzonych, czyli nieodwracalnych, wymienia się m. in. wrodzony całkowity brak mieszków włosowych, wrodzoną łysinę z niedoboru limfocytów T, wrodzone łysienie uogólnione, czy zespół *Marie Unna* (Burgdorf i wsp. 2010). Natomiast łysienie nabyte można podzielić na pierwotne i wtórne (Joss-Wichmann i Broniarczyk-Dyła 2005). Do pierwszego, w którym łysienie jest oznaką pierwotnego uszkodzenia mieszka włosowego, możemy zaliczyć łysienie androgenowe oraz łysienie plackowate [*alopecia areata* (AA)]. O łysieniu wtórnym mówimy wtedy, gdy utrata włosów jest konsekwencją innej choroby, np. choroby tarczycy, niedoborów żywieniowych, choroby owłosionej skóry głowy, w tym łojotokowego zapalenia skóry, wyłysiającego zapalenia mieszków włosowych. Innym równie często używanym podziałem jest wyodrębnienie jednostek chorobowych uwzględniając bliznowacenie skóry wyłysiającej. Łysienie plackowate jest drugą, tuż po łysieniu androgenowym, przyczyną łysienia niebliznowaciejącego (Burgdorf i wsp. 2010).

Tabela 1. Przyczyny łysienia.

Łysienie niebliznowaciejące	Łysienie bliznowaciejące
<p>1. Łysienie rozlane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - androgenowe - plackowate - telogenowe - anagenowe - w wyniku chorób zapalnych skóry owłosionej głowy (np. łojotokowe zapalenie skóry) - w wyniku uszkodzenia struktury włosa <p>2. Łysienie ograniczone</p> <ul style="list-style-type: none"> - plackowate - infekcyjne (np. grzybica skóry owłosionej, kiła drugorzędowa) - nawykowe wrywanie włosów <p>3. Wrodzony całkowity brak lub zmniejszona liczba mieszków włosowych</p>	<p>1. Dermatozy owłosionej głowy w tym np. liszaj płaski, twardzina ograniczona, wyłysiające zapalenie mieszków włosowych, toczeń rumieniowaty skórny, obumieranie tłuszczowate, sarkoidoza, choroba Brunstinga-Perry'ego i inne</p> <p>2. Genodermatozy i wrodzone zespoły skórne (np. choroba Dariera, niedorozwój wrodzony skóry)</p> <p>3. Poinfekcyjne (np. infekcje grzybicze, bakteryjne, kiła trzecirzędowa)</p> <p>4. Pourazowe (np. oparzenie, odmrożenie)</p>

1.3. Łysienie plackowate.

1.3.1. Rys historyczny.

Po raz pierwszy ogniskowa utrata włosów została opisana w Papirusie Ebersa datowanym na 1500 r. p.n.e, a Hipokrates (ur. ok. 460 p.n.e., zm. ok. 370 p.n.e.) użył słowa „*alopecia*” u chorego, u którego obserwował utratę włosów. Aulus Cornelius Celsus w 30 r n.e. przedstawił dwie formy AA: łysienie całkowite i *ophiasis*, czyli łysienie wężykowate. Ten rzymski uczoney sugerował, że *ophiasis* występuje jedynie u dzieci (Virendra 2002). W historii medycyny przewijały się różne propozycje nazewnictwa dla AA, m. in.: *alopecia Celsi*, *Celsus vitiligo*, *Johnstone’s alopecia*, *porrigo decalvans*, *tinea decalvans*, *Hutchinson alopecia circumscripta*, *Kreisrunder Haarauspaed*. Obecnie stosowany termin *alopecia areata* po raz pierwszy użyty został przez Francois de Sauvages (1706- 1767r.) w *Nosologica Medica* w XVIII wieku. Paul Gerson Unna (1850-1929r.) opisał z kolei włosy wykrzyknikowate. Wysunął on jednocześnie podejrzenie, że może to być choroba zakaźna o etiologii bakteryjnej. W XVIII i XIX wieku przyczynę łysienia plackowatego upatrywano w infekcji pasożytniczej. Teoria psychologiczna zyskała uznanie dermatologów w XIX wieku. Już wtedy stwierdzono, iż stres emocjonalny może niekorzystnie wpływać na mieszki włosowe. Jako inne przyczyny choroby proponowano również chore, „niedorozwinięte” zęby lub „przemęczenie” wzroku (Virendra i wsp. 2002). W pierwszej połowie XX wieku, w czasach kiedy notowano wysoką zachorowalność na kiłę, niemal u wszystkich osób z cechami łysienia, rozpoznawano właśnie tą ostatnią. Sugerowano nawet współistnienie tych dwóch jednostek chorobowych, podejrzewając uszkodzający wpływ krętka bladego na mieszki włosowe. W 1913 roku Raymond Sabouraud (1864-1938r.) zaobserwował związek AA z chorobami tarczycy. Natomiast w drugiej połowie XX wieku zaproponowano rolę czynnika toksycznego w patogenezie AA, która zakładała, że nieznana trucizna miałaby wnikać do organizmu, powodując utratę włosów. Hipoteza ta jednak nie zyskała popularności. Teoria zysująca obecnie coraz większe zainteresowanie to teoria immunologiczna, która powstała w drugiej połowie XX wieku (Virendra i wsp. 2002).

1.3.2. Epidemiologia.

Łysienie plackowate dotyczy około 2% pacjentów odwiedzających lekarza dermatologa (Safari 1992). W Stanach Zjednoczonych 5,3 mln osób cierpi na tą jednostkę chorobową (Petukhova i wsp. 2011). Zapadalność oceniana jest na 0,1 - 0,2% populacji światowej, 0,01 - 0,1% populacji kaukaskiej, 1,7% populacji Stanów Zjednoczonych, 1 - 2% populacji koreańskiej, 2 - 3% populacji indyjskiej, do nawet 3,8% wśród mieszkańców Chin, (Safari 1992, Sharma i wsp. 1996, Tan i wsp. 2002, Ro BI 2002). Częściej ma ono dotyczyć chorych na zespół Downa, z których aż 10% cierpi na AA (Burgdorf i wsp. 2010). W ogólnej populacji równie często chorują mężczyźni i kobiety. Początek choroby ma miejsce zazwyczaj w dzieciństwie lub w młodym wieku, przy czym może ona pojawić się w każdym momencie życia (Finner 2011, Hordinsky 2001). Finner i wsp. szacują, iż 66% pacjentów to osoby poniżej 30. roku życia (Finner 2011). Co potwierdzają Safari i wsp., którzy podają, że AA jest chorobą dotykającą najczęściej osoby pomiędzy 2. a 4. dekadą życia (Safari 1992). Przebieg AA jest tym gorszy, a leczenie tym trudniejsze, im wcześniej pojawiają się objawy (van der Steen i wsp. 1992, Wasylyszyn i wsp. 2006). U 10% - 42% chorych stwierdza się dodatni wywiad rodzinny, uwzględniając członków rodziny pierwszego i drugiego stopnia (Blaumeister i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010). Szacuje się, że 5% chorych na odmianę ograniczoną AA rozwinie w przyszłości obraz łysienia całkowitego bądź uogólnionego (Wang i McElwee 2011).

W piśmiennictwie znaleźć można wiele danych dotyczących współistnienia AA z innymi chorobami. Najczęściej, bo aż u 20% chorych stwierdza się nieprawidłowe funkcjonowanie tarczycy, przy czym zwykle jest to autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Hashimoto (Burgdorf i wsp. 2010, Adams i Lucky 1999). Częściej również, w porównaniu do populacji osób zdrowych, może współwystępować bielactwo (Lubetzki i wsp. 1998, Wang i wsp. 1994, Koçak Altintas i Gül Duman 1999, Maciorowska i wsp. 2003). Wang i McElwee opisali natomiast częstsze współwystępowanie atopowego zapalenia skóry z AA. W takim przypadku najczęściej łysienie jest rozległe i cechuje się gorszym rokowaniem (Wang i McElwee 2011). Niektórzy autorzy opisują istnienie znamienia naczyniowego na skórze karku u chorych na AA, zwracając uwagę, że jego obecność może być markerem ciężkiego przebiegu choroby (Broniarczyk-Dyła i wsp. 1999, Akhyani i wsp. 2005, Chen 2005, Takeichi i wsp. 2011). Kazuistyczne opisy dotyczą również współistnienia AA i liszaja płaskiego, czy AA i łuszczycy krostkowej (Szepietowski i wsp. 1996, Miyazaki i wsp. 2002).

1.3.3. Patomechanizm.

„Jednym co jest pewne w przypadku łysienia plackowatego jest jego niepewność” (Thomson i wsp. 1996).

Etiopatogeneza łysienia plackowatego pozostaje nadal niewyjaśniona. Na obraz chorobowy składa się najprawdopodobniej wiele czynników, a jej istotą jest nagłe przejście włosa z fazy anagenu w katagen (McDonagh i Messenger 1994, Wasylyszyn i wsp. 2010). AA uważa się za proces autoimmunologiczny z dominującą odpowiedzią komórkową (Burgdorf i wsp. 2010). Postuluje się również udział w procesie czynników infekcyjnych, stresu, zaburzeń ze strony układu nerwowego (McDonagh i Messenger 1994, Burgdorf i wsp. 2010, Wasylyszyn i wsp. 2010). Teoria wirusowa nie znalazła dotychczas wystarczającego potwierdzenia (Skinner i wsp. 1995, Tosti A i wsp. 1996, Żak-Prelich i wsp. 1999, Garcia-Hernandez i wsp. 1998).

Na modelu zwierzęcym obserwuje się podobną (klinicznie i histologicznie) utratę włosów tak jak u ludzi (Tobin i wsp. 2003). Modele zwierzęce są istotnym źródłem informacji dotyczących patomechanizmu AA. Teoretycznie u każdego ssaka może pojawić się AA. Tego typu objawy opisano dotychczas u kotów, psów, bydła, koni, myszy, szczurów, małp (Tobin i wsp. 2003). Większość prowadzonych badań dotyczy gryzoni, a szczególnie szczurów DEBR (*Dundee Experimental Bald Rat*) oraz myszy C3H/HeJ. Posiadają one zsynchronizowany cykl włosowy, co ułatwia ocenę zmian zachodzących w poszczególnych fazach wzrostu włosa (Sun i wsp. 2008, Wikramanayake i wsp. 2010). Klony laboratoryjne osobników dorosłych tych gryzoni spontanicznie rozwijają AA (McElwee i wsp. 2005, Siebenhaar i wsp. 2007). W badaniu histopatologicznym ich skóry wyłuskała stwierdza się obecność nacieków złożonych z limfocytów CD4 i CD8 oraz charakterystycznych zaburzeń mieszka włosowego, podobnych do tych obserwowanych u ludzi chorych na AA (McElwee i wsp. 2005, Wikramanayake i wsp. 2010). We krwi obwodowej szczurów DEBR i myszy C3H/HeJ stwierdzono również przeciwciała przeciwmieszkowe (McElwee i wsp. 2005, Wikramanayake i wsp. 2010).

Badania na myszach C3H/HeJ pokazują, że na kilka tygodni przed pojawieniem się ognisk łysienia proces zapalny toczy się w regionalnych drenujących węzłach chłonnych, po czym dochodzi do wędrówki limfocytów T do skóry (McElwee i wsp. 2002). McElwee i wsp. stawiają tezę, że decyzja o zapoczątkowaniu reakcji immunologicznej zapada nie w skórze, ale w okolicznych węzłach chłonnych (McElwee i wsp. 2002). Niezwykle interesujące badania przedstawili Freyschmidt-Paul i wsp. Na modelu myszy C3H/HeJ udało im się zahamować postęp łysienia używając surowicy przeciw receptorowi CD44, który toruje ich migrację ze światła naczyń (Freyschmidt-Paul i wsp. 2001).

Do prowadzonych badań na modelach zwierzęcych należy podchodzić z rezerwą. Istnieją bowiem duże różnice międzygatunkowe. Przykładowo obszary genomu podejrzane o związek z AA u myszy mapowane są na chromosomach 9. i 17., a zatem w innej okolicy niż u człowieka (Martinez-Mir i wsp. 2005). To sugeruje, że nie zawsze otrzymany wynik na modelu zwierzęcym będzie korelował z tym spotykanym u innego gatunku (Wasyłyszyn i wsp. 2010). Przykładem mogą być dobre efekty prób stosowania leków miejscowych w terapii AA u gryzoni (np. myszy CH3/HeJ), w przeciwieństwie do niepowodzeń stwierdzanych u człowieka. Ze względu na inną grubość skóry i tym samym różną głębokość usadowienia mieszka włosowego w skórze nie każda substancja lecznicza, ze względu na ograniczoną penetrację, dociera do omawianej lokalizacji mieszka u człowieka (McElwee i wsp. 2005, Hunter i wsp. 2011).

Jak już wspomniano, mimo licznych badań etiopatogeneza AA pozostaje nadal niewyjaśniona. Dlatego też powstał szereg teorii próbujących wyjaśnić patomechanizm omawianego schorzenia.

1.3.3.1. Teoria immunologiczna.

Kluczową rolę w patogenezie AA zdają się odgrywać nacieki limfocytarne, które uszkodzają korzeń włosów anagenowych. Udowodniono, że limfocyty uzyskane ze skóry chorych na AA z okolicy mieszka włosowego hamowały proliferację komórek naskórka (Thein i wsp. 1997). W badaniach immunohistochemicznych wielu badaczy podejmowało próby określenia dokładnego profilu komórek zapalnych. Wydaje się, że zarówno limfocyty T pomocnicze, T regulatorowe, jak i limfocyty B mogą być zaangażowane w patomechanizm AA (Happle i wsp. 1986, Ghersetich i wsp. 1996, Christoph i wsp. 2000, Wasyłyszyn i wsp. 2006). Inni autorzy wykazali obecność niedużej liczby komórek Langerhansa (Ghersetich i wsp. 1996). W wyniku nacieku limfocytów dochodzi do zaburzeń proliferacji keratynocytów, co uniemożliwia odrost włosa (Perret i wsp. 1992). Hoffmann i wsp. stwierdzili ponadto zwiększoną ekspresję w skórze wyłysiałej interferonu (IFN)- γ , interleukiny [interleukin (IL)]- 2, IL-1 β , IL-6 oraz transformującego czynnika wzrostu [transforming growth factor (TGF)] - β (Hoffmann i wsp. 1996). Kavak i wsp. wykazali, że w aktywnej fazie choroby dochodzi do zwiększenia stężenia w surowicy krwi IL-2, rozpuszczalnego receptora dla IL-2, IFN- γ , IL-1 α , IL-4 (Kavak i wsp. 2000).

Wielu autorów podnosi znaczenie teorii immunologicznego uprzywilejowania mieszka włosowego w patogenezie AA (Kalish i Gilhar 2003, Paus i wsp. 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006).

- **Teoria „przywileju immunologicznego”**

W organizmie ludzkim stwierdzono obszary, które reagują mniej agresywnie wobec przeszczepów allogenicznych w porównaniu do typowych tkanek (Wasylyszyn i wsp. 2006). Wśród przykładów wymienić można komorę przednią oka, korę nadnerczy, ośrodkowy układ nerwowy (Paus i wsp. 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006). Od pewnego czasu wysuwane są przypuszczenia, że również mieszek włosowy może być takim obszarem immunologicznie uprzywilejowanym (Paus i wsp. 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006). W zdrowym mieszk włosowym dopuszcza się obecność małej ilości komórek immunokompetentnych. We włosach anagenowych istnieje równowaga immunologiczna, wyrażona obecnością limfocytów T CD4+ i CD8+, limfocytów B oraz komórek tłuszcznych (Christoph i wsp. 2000, Wasylyszyn i wsp. 2011). Na opisywany fenomen wpływa najprawdopodobniej obniżenie ekspresji klasycznych antygenów zgodności tkankowej klasy I [*major histocompatibility complex* (MHC)] na keratynocytach mieszka, ich brak na melanocytach, jak również nieobecność w dolnej części mieszka komórek prezentujących antygen. Zjawisku temu sprzyja również obecność czynników immunosupresyjnych (m. in. TGF- β 1, α -melanotropiny, IL-10) oraz same właściwości substancji międzykomórkowej, utrudniające penetrację komórek swoistych immunologicznie (Paus i wsp. 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006). Paus R i wsp. nazwali to zjawisko fenomenem „przywileju immunologicznego” (Paus i wsp. 2005). Zaburzenie opisanej równowagi może stanowić przyczynę autoagresji (Wasylyszyn i wsp. 2010, Christoph i wsp. 2000, Paus i wsp. 2005, Kalish i Gilhar 2003). Wśród zjawisk naruszających stabilność „przywileju immunologicznego mieszka włosowego” wymienia się obecność wewnątrzustrojowych ognisk zapalnych, superantygenów bakteryjnych, czynnika stresowego, genetycznego bądź mikrourazów skóry (Paus i wsp. 2005). Pod wpływem wyżej wymienionych czynników w mieszk anagenowym miałyby dochodzić do „odsłonięcia” dotychczas „ukrytych” antygenów, co stanowiłoby cel do ataku dla układu immunologicznego (Paus i wsp. 2005).

- **Teoria „dziewiczych” limfocytów**

Wasylyszyn i wsp. proponują własną koncepcję etiopatogenezy AA. W przyczynie choroby upatrują czynnika hematologicznego i związanych z nim „dziewiczych” limfocytów CD8. Są to limfocyty występujące fizjologicznie we krwi noworodków. U osób dorosłych ich obecność obserwuje

się sporadycznie. Jednak w stanach chorobowych „dziewicze” limfocyty CD8 stanowią większość rozmazu krwi. Wasylyszyn i wsp. przyrównują AA do grupy chorób rozrostowych układu limforetikularnego. Autorzy sugerują, że pochodzące z grasicy „dziewicze” limfocyty CD8 być może zapoczątkowują samoistną autoagresję, a tym samym, w kooperacji z limfocytami CD4, niszczą „przywilej immunologiczny”. Mogą również wpływać na dojrzewanie komórek dendrytycznych prezentujących antygen. Wasylyszyn i wsp. domniemują, iż limfocyty „dziewicze” CD8 miałyby powodować napływ innych komórek układu immunologicznego do skóry, a zaburzenia immunologiczne powstawałyby wtórnie do zaburzeń hematologicznych niedojrzałych komórek. W zdrowej skórze limfocyty CD8 przebywają okresowo. Po nabyciu kompetencji immunologicznej, wracają do okolicznych węzłów chłonnych. Według Wasylyszyna i wsp. do skóry chorych na AA napływa większa ilość limfocytów CD8 „dziewicznych”, ale również CD8 cytotoksycznych uszkadzających włos. Omawiane komórki są mniej podatne na proces apoptozy, przez co w skórze bytują dłużej. Część z nich miałaby wędrować do odległych obszarów skóry, powodując obraz uogólnionego łysienia. Co ciekawe, autorzy zbadali proporcje komórek immunologicznych w skórze chorych na AA po zastosowaniu dihydrocyklopropenonu w celach terapeutycznych. Stwierdzili, że limfocyty „dziewicze” CD8 ulegają apoptozie, natomiast w to miejsce napływają limfocyty CD8 pozbawione cech autoagresyjnych (Wasylyszyn i wsp. 2011).

- **Teoria autoimmunologiczna**

Za uwarunkowaniem autoimmunologicznym przemawia częste współwystępowanie AA z innymi chorobami, w których obserwowane są również zjawiska autoagresyjne. Są to m. in. zapalenie tarczycy Hashimoto, bielactwo, toczeń rumieniowaty układowy, choroba Addisona, cukrzyca typu I, nużliwość mięśni, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna (Werth i wsp. 1992, Wang i wsp. 1994, Lubetzki i wsp. 1998, Adams i Lucky 1999, Koçak Altintas i Gül Duman 1999). Na uwagę zasługuje fakt, że u 90% osób chorych na AA odnotowano obecność przeciwciał przeciw strukturom mieszka włosowego (Tobin i wsp. 1997). Przeciwciała te prezentują powinowactwo do antygenów struktury mieszków włosowych włosów rosnących, zlokalizowanych najczęściej w obrębie pochewki zewnętrznej (Tobin i wsp. 1994, Tobin i wsp. 1997). Dla porównania w zdrowej grupie kontrolnej stwierdzono opisywane wyżej przeciwciała przeciwmieszkowe zaledwie u 37% badanych (Tobin i wsp. 1997). Brakuje jednak odpowiedzi na pytanie, który z antygenów mieszka włosowego jest pierwotnym celem autoagresji. Jako pierwsze wymieniano melanocyty mieszkowe i antygeny związane z melanogenezą [*melanosis related proteins* (MRP)] (Gilhar i wsp. 2001, Paus

i wsp. 1993), co znajduje potwierdzenie w obserwacji klinicznej, zgodnie z którą w procesie łysienia włosy siwe zostają oszczędzone i nie wypadają, a odrastające włosy są nierzadko pozbawione barwnika (Kozłowska i Kozłowska 2001, Petukhova i wsp. 2011). Wspominane antygeny MRP, obecne jedynie w mieszkach anagenowych, pozostawałyby „ukryte” dla komórek immunologicznych aż do ich uwidocznienia w wyniku najprawdopodobniej wzmożonej ekspresji cząstek prezentujących antygen MHC I (Wasyłyszyn i wsp. 2011). Do takiej mogłoby dochodzić przykładowo w przypadku mikrourazu naruszającego substancję międzykomórkową mieszka włosowego (Brocker i wsp. 1987, Paus i wsp. 1993). U chorych na AA stwierdzono obecność autooprzeciwciał przeciwko: tyreocytom, tyreoglobulinie, peroksydazie, komórkom okładzinowym błony śluzowej żołądka, komórkom mięśni gładkich, komórkom nadnerczy (Tobin i wsp. 1994, Tobin i wsp. 1997).

Podnosi się również znaczenie nasilenia procesu apoptozy w patogenezie AA. Częsteczką *Fas* znajdująca się na komórkach nabłonkowych mieszka włosowego i jej ligand obecny na komórkach nacieków limfocytarnych wokół mieszka włosowego miałyby zapoczątkowywać reakcję prowadzącą do przyspieszonej śmierci komórki (Bodemer i wsp. 2000). Fan i wsp. potwierdzili przy użyciu metod genetycznych, znaczenie układu *Fas/Fas* ligand w patogenezie AA. Autorzy wykazali polimorfizm genu kodującego *Fas*, który wykazuje związek z ryzykiem zachorowania na AA (Fan i wsp. 2010). Wyżej opisanych mechanizmów nie spotykamy w mieszkach włosów zdrowych (Bodemer i wsp. 2000).

1.3.3.2. Teoria genetyczna.

Rola czynników genetycznych znajduje swoje potwierdzenie w rodzinnym występowaniu AA. Obciążony wywiad rodzinny notuje się u 20- 60% osób chorych na AA (Kavak i wsp. 2000, Burgdorf i wsp. 2010, Petukhova i wsp. 2011, Wang i McElwee 2011). Choroba ta występuje też częściej, bo nawet u 10% pacjentów z zespołem Downa (Burgdorf i wsp. 2010).

Podkreśla się, że uwarunkowanie genetyczne wpływa na predyspozycję do zaburzeń immunologicznych. Podobnie jak w wielu innych chorobach autoimmunizacyjnych, w AA występują istotne powiązania genetyczne z różnymi allelami MHC II (Kavak i wsp. 2000, Joss-Wichman i Broniarczyk-Dyła 2005, Wasyłyszyn i wsp. 2010). Początkowo poszukiwano pojedynczego genu, których miałyby być przyczyną choroby. Stwierdzono przykładowo, że gen HLA -DQB1*03 zwiększa ryzyko zachorowania na AA, ponieważ jego obecność wykryto nawet u 80% chorych (Gilhar

i wsp. 2007, Megiorni i wsp. 2011). Badacze opisują również obecność genu dla nieklasycznej cząsteczki MHC I [*nonclassic MHC class I chain related gene (MICA)*], który ma predysponować do rozwoju AA. U chorych, u których ten gen obserwowano, dochodzi do nacieku komórek NK w obrębie mieszkca, co zapoczątkowuje reakcję immunologiczną i utratę włosów (Gilhar i wsp. 2007). Jednak bardziej prawdopodobna okazuje się być hipoteza wielogenowego dziedziczenia choroby (McElwee i wsp. 2001, Petukhova i wsp. 2011). Przykładowo Carroll i wsp. stwierdzili u chorych na AA zmniejszenie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę keratyny i inwolukryny, a podwyższoną ekspresję genów związanych z odpowiedzią komórkową (Carroll i wsp. 2002). Natomiast inni badacze szczególną uwagę zwrócili na geny kodujące antygeny zgodności tkankowej klasy D, a zwłaszcza HLA DR11 i HLA DQ7 (Colombe i wsp. 1999, Szepietowski i wsp. 2000). Z kolei Gilhar i wsp. przedstawili grupę genów, których obecność ma zmniejszać ryzyko zachorowania na AA. Wśród takich wymieniają m. in. HLA-DRw52a oraz powyżej wymieniany HLA-DRB1*03 (Gilhar i wsp. 2007). Opisywane wyniki badań wskazują na obecność nieprawidłowości w genomie, które prowadzą do zaburzeń działania wąskiego obszaru układu immunologicznego (Wasyłyszyn i wsp. 2010). Cennymi okazują się być również badania zaburzeń genetycznych zespołów wrodzonych, w których częściej stwierdzamy współwystępowanie AA m. in. zespół Downa (Gilhar i wsp. 2007).

1.3.3.3. Teoria psychologiczna.

Skórę uważa się za zewnętrzną powłokę układu nerwowego z uwagi na fakt wspólnego, ektodermalnego pochodzenia. Z drugiej strony jest ona odzwierciedleniem stanu emocjonalnego. Łysienie plackowate, podobnie jak łuszczyca, znajduje się w kręgu schorzeń psychodermatologicznych, w których zmiany skórne mogą ujawnić się i/lub nasilić w wyniku szeroko pojętego stresu (Zalewska-Janowska 2010). Przypuszcza się, że w wyniku stresu psychicznego niektóre neuropeptydy zaburzają równowagę immunologiczną w okolicy mieszkca włosowego (Wasyłyszyn i wsp. 2006). U chorych na AA w wycinkach skóry wyłysiałej stwierdzono zmniejszenie ekspresji substancji P i peptydu związanego z genem kalcytoniny, przy niezmienionej ekspresji naczynioaktywnego polipeptydu jelitowego (Rossi i wsp. 1997, Toyoda i wsp. 2001). Doniesienia z piśmiennictwa o wpływie czynników psychologicznych na wywołanie zmian chorobowych są liczne, jednak rozbieżne. Trudno jest również stwierdzić, w jakim stopniu zaburzenia te są przyczyną, a w jakim skutkiem choroby. Niektórzy autorzy twierdzą, że udział stresu w patogenezie AA jest

znaczący (van Moffaert 1992, Juskiewicz-Borowiec 1999, Picardi i wsp. 2001, Joss-Wichman i wsp. 2003, Broniarczyk-Dyła i Pajor 2011, Rzepa i wsp. 2011). Decydującą rolę odgrywać mogą zarówno stresujące przeżycia, jak i sposób ich interpretowania. Uwarunkowane jest to osobowością pacjenta, a także współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi (Broniarczyk-Dyła i Pajor 2011). W etiopatogenezie AA wśród ważnych czynników psychicznych wymieniane są neurotyzm, napięcie, lęk, stres, urazy psychiczne i inne (Juskiewicz-Borowiec 1999, Gupta i Gupta 1996, Rzepa i wsp. 2011). Jednak Koo i wsp. zaburzenia psychologiczne w AA określili jako wtórne następstwo szpecącej choroby skóry (Koo i Chantal 1992). Część badaczy pozostaje ostrożna w przyporządkowaniu stresu do czynników etiopatogenetycznych AA, zwracając uwagę na potrzebę wykonania szeregu badań psychologicznych w określeniu roli czynników emocjonalnych i ewentualnych zaburzeń psychicznych w AA (Wasyłyszyn i wsp. 2006).

1.3.3.4. Teoria naczyniowa.

W patomechanizmie AA podnosi się również znaczenie zaburzeń naczyniowych. W badaniu histopatologicznym skóry wyłysiałej zaobserwowano obrzęk ściany naczyń brodawki włosa, będący przyczyną ich zwężenia oraz obecność zakrzepów w ich świetle (Cormia i Ernyey 1961, Lever 1990, Rilo i wsp. 1994). Za pomocą lasera dopplerowskiego udokumentowano zmniejszenie przepływu krwi w naczyniach skóry głowy wyłysiałej u chorych na AA (Rossi i wsp. 1997). Podnosi się, że nieprawidłowości naczyniowe mogą zaburzać proces angiogenezy w fazie anagenu, prowadząc ostatecznie do zaburzeń faz wzrostu włosa i jego utraty (Popchristov i wsp. 1968, Lever 1990, Wang i McElwee 2011).

Dowodem zaburzeń naczyniowych w tym schorzeniu jest także nieprawidłowy obraz kapilaroskopowy wałów paznokciowych obserwowany przez Rubisz-Brzezińską i wsp. u chorych na AA (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979).

1.3.4. Obraz kliniczny.

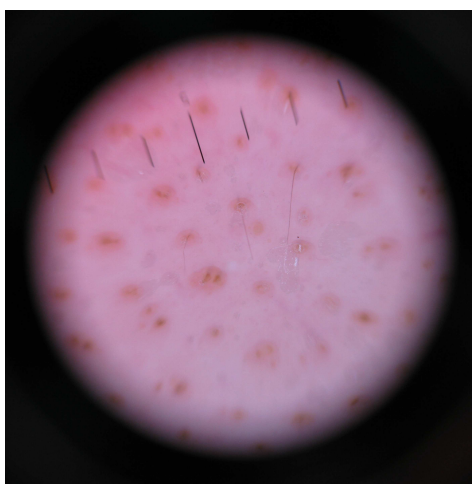
Choroba charakteryzuje się przewlekłym, często nawrotowym i nieprzewidywalnym przebiegiem, a jej rozpoznanie stawiane jest najczęściej na podstawie obrazu klinicznego. W przypadkach wątpliwych, szczególnie w postaci uogólnionej, rozstrzygające okazuje się być badanie histopatologiczne wycinka skóry objętej procesem chorobowym. Pomocne bywa również badanie dermoskopowe, przy użyciu którego można ocenić zarówno skórę, jak i włosy z obrzeża ognisk łysienia. W badaniu tym charakterystyczne są wtedy żółte czopy rogowe (rycina 1a), wzorec plastra miodu (rycina 1b), naczynia drzewkowate (rycina 1c), czarne kropki (rycina 1d) (Kamińska-Winciorek 2008).

Choroba pojawia się niepostrzeżenie u osób w dobrym stanie ogólnym. Większość chorych to osoby w młodym wieku (Sharma i wsp. 1996). Typowo obraz kliniczny cechuje się występowaniem trwałych lub przejściowych ognisk łysienia (Wasyłyszyn i wsp. 2006, Finner 2011, Wang i McElwee 2011). Skóra w obrębie ognisk pozostaje niezmienną, aczkolwiek w jej obrębie możemy obserwować rumień lub woskowo-białe zabarwienie (Burgdorf i wsp. 2010, Finner 2011). Łysieniu zwykle nie towarzyszą dolegliwości subiektywne, chociaż część chorych odczuwa miejscową nadwrażliwość, delikatny świąd lub parestezje (McMichael 1997, Rivitti i wsp. 2005). Utrata włosów pojawia się nagle, szerzy obwodowo i dotyczy jedynie włosów zawierających barwnik. Włosy siwe, najprawdopodobniej nieobjęte procesem chorobowym, nie wypadają (Kozłowska i Kozłowska 2001, Petukhova i wsp. 2011). Pierwsze ognisko, zwykle pojedyncze, jest owalne lub okrągłe i dobrze odgraniczone od otoczenia. Zakres utraty włosów nie jest możliwy do przewidzenia (McMichael 1997). Łysienie plackowate może obejmować każdą okolicę owłosioną, jednak w 90% dotyczy głowy (Wang i McElwee 2011). Na obrzeżach ognisk wyłysienia włosy mogą być ułamane i grube, szczególnie dobrze widoczne w badaniu dermoskopowym. Nazywane są one włosami wykrzyknikowatymi (rycina 1e). Ich obecność świadczy o aktywności choroby (Rivitti 2005, Wasserman i wsp. 2007, Alkhalifah i wsp. 2010), chociaż część badaczy podważa tę tezę, sugerując że w AA pojawiają się rzadko, więc nie są dobrym narzędziem diagnostycznym. Zwracają oni zarazem uwagę na rolę trichogramu w podstawowej ocenie aktywności AA (Ihm i Han 1993, Peereboom-Wynia i wsp. 1993, Wasyłyszyn i wsp. 2006). Z czasem ogniska łysienia mogą porastać włosami. Proces chorobowy nie pozostawia blizn, a „nowe” włosy mogą być początkowo bezrdzenne i pozbawione barwy (Burgdorf i wsp. 2010, Petukhova i wsp. 2011). Bon i wsp. opisali szczególną cechę obserwowaną u chorych na łysienie plackowate jaką jest zjawisko *Renböka* (Bon i wsp. 2000). Zaobserwowali oni odrost włosów w miejscach podrażnionych. Zaproponowana nazwa pochodzi od nazwiska *Köbner* odczytanego od

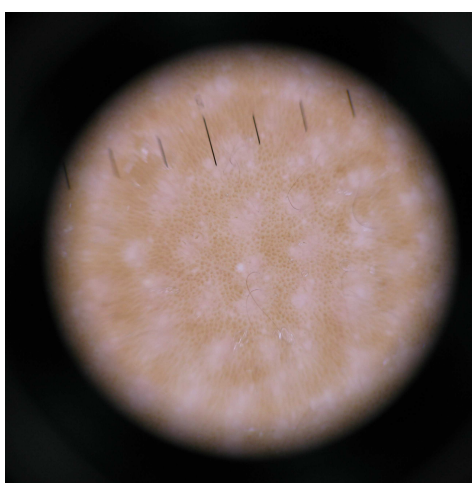
tytu. Badacz ten opisał odwrotne zjawisko w łuszczycy, znane jako objaw Köbnera, gdzie zmiany chorobowe pojawiają się w miejscu urazu czy drażnienia (Burgdorf i wsp. 2010). Nawet po okresie wieloletniej remisji AA mogą pojawiać się nowe ogniska łysienia (Burgdorf i wsp. 2010), a zdaniem Finner'a zdarza się to aż w 85% przypadków (Finner 2011). Chorobę uznaje się za aktywną, kiedy nowe ogniska łysienia pojawiają się w okresie ostatnich 3 miesięcy (Olsen i wsp. 2004).

Rycina 1. Obraz dermoskopowy skóry wyłysiałej.

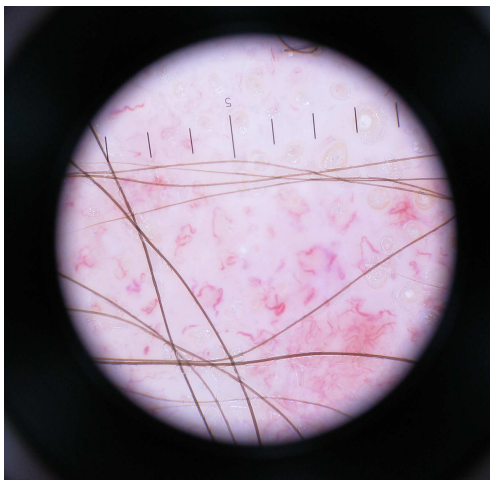
a. żółte czopy rogowe.



b. wzorec plastra miodu.



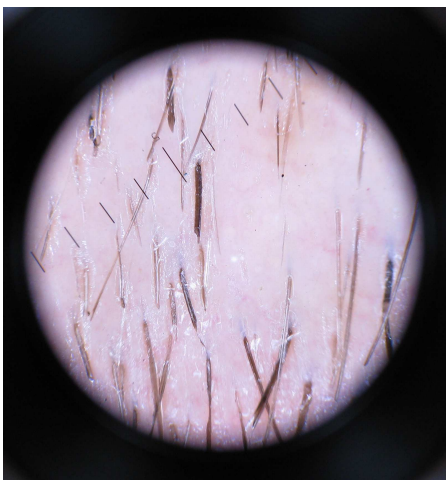
c. naczynia drzewkowate.



d. czarne kropki.



e. włosy wykrzyknikowate.



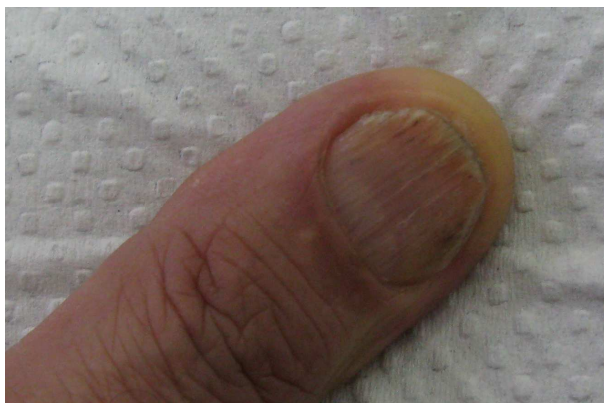
Łysienie plackowate jest chorobą, której nierzadko mogą towarzyszyć inne zaburzenia w obrębie przydatków, takie jak zmiany w obrębie płytek paznokciowych (Tosti i wsp. 1994, Wasylyszyn i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010). Zmiany w obrębie paznokci u chorych na AA zachodzą bez widocznego odczynu zapalnego. Mogą świadczyć o cięższym przebiegu choroby i być niekorzystną cechą prognostyczną (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994, Rivitti 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010). Obserwowane są nierzadko w uogólnionej postaci choroby (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Tosti i wsp. 1994, Burgdorf i wsp. 2010). Częstość zmian paznokciowych w AA ocenia się na 7 - 66% (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994, Rivitti 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010). Wśród odchyłeń wymienia się ich naparstkowanie (rycina 2a), podłużne pobruzdowanie (rycina 2b), zmiany zabarwienia (rycina 2c), kruchość, rozdawanie się wolnego brzegu płytki i inne. Omawiane zmiany najczęściej dotyczą palców rąk, rzadziej rąk i stóp. Początkowo mogą stanowić jedyny objaw choroby i wówczas są określane mianem AA płytek paznokciowych (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994).

Rycina 2. Zmiany paznokciowe obserwowane u chorych na łysienie plackowate.

a. naparstkowanie płytki paznokciowej.



b. podłużne pobruzdowanie.



c. zmiany zabarwienia płytki paznokciowej.



1.3.5. Postacie kliniczne łysienia plackowatego.

W zależności od stopnia utraty owłosienia stosuje się podział na kilka grup (Rivitti 2005, Finner 2011). W przypadku gdy chory na AA prezentuje w obrębie skóry głowy jedno, dobrze odgraniczone, owalne lub okrągłe ognisko łysienia rozpoznajemy **AA jednoogniskowe [AA unifocalis (AAU)]** (rycina 3), a w przypadku ich większej ilości **AA wieloogniskowe [AA multifocalis (AAM)]** (rycina 4) (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Finner 2011). Obie te postaci zalicza się do postaci ograniczonej choroby nazywanej **AA ograniczonym [AA circumscripta (AAC)]** (Finner 2011).

W przypadku niekorzystnego przebiegu łysienia może zajmować całą skórę głowy i wtedy nosi ono nazwę **łysienia całkowitego [alopecia totalis (AT)]** (rycina 5) (Burgdorf i wsp. 2010). Kiedy wypadają brwi, rzęsy, owłosienie pachowe i łonowe, jak również włosy meszkowe to jest to forma zwana **łysieniem uogólnionym [alopecia universalis (AU)]**, cechująca się najgorszym rokowaniem (Rivitti 2005). Kiedy AA nie reaguje na długotrwałe leczenie, określa się go mianem **łysienia złośliwego [alopecia maligna (AM)]** (Burgdorf i wsp. 2010).

Kolejny podział uwzględnia kształt ognisk łysienia: **łysienie ogniskowe (patchy alopecia areata)**, **rozlane (diffuse alopecia areata)**, **siatkowate (reticular alopecia areata)** (Rivitti 2005, Finner 2011). Szczególną odmianą AA jest pasmowata utrata włosów w okolicy potylicznej, przechodząca na obszary skroniowe, a czasem także na skórę czoła. Jest to tak zwane **łysienie wężykowate (ophiasis)**. Rzadziej spotykanym jest **łysienie wężykowate odwrócone (ophiasis inversus)**, czyli łysienie rozszerzające się od środka głowy na zewnątrz. Oba opisywane typy wiążą się z gorszym rokowaniem (Rivitti 2005). W tabeli 2. przedstawiono zaproponowaną przez Finner'a kliniczną klasyfikację AA.

Łysienie plackowate może charakteryzować się długim, nierzadko wieloletnim okresem trwania choroby (van der Steen i wsp. 1992, Rivitti 2005, Burgdorf i wsp. 2010). Czas trwania schorzenia dłuższy niż dwa lata wskazuje na przewlekłą postać AA i wiąże się z gorszym rokowaniem (Olsen i wsp. 2004).

Innym, mającym znaczenie historyczne, podziałem jest klasyfikacja *Ikeda*, który ze względu na aspekt prognostyczny uwzględnia cztery typy łysienia: (1) **typ pospolity** cechujący się szybkim pojawianiem i samoistnym ustępowaniem zmian; (2) gorzej rokujący **typ atopowy**, występujący u chorych z wywiadem atopowym, u których łysienie najczęściej jest rozległe; (3) **typ kombinowany**, to typ odnoszący się do osób chorych na AA ze współistniejącymi zaburzeniami narządów wewnętrzwydzielniczych, m. in. tarczycy; (4) **typ hipertoniczny**, w którym ogniska mogą zlewać się w większą całość, skojarzony jest ze skłonnością do rozwoju nadciśnienia tętniczego samoistnego (Michałowski i wsp. 1975, Sharma i wsp. 1998, Wasylszyn i wsp. 2006, Finner 2011).

Rycina 3. Łysienie plackowate jednoogniskowe. Widoczne włosy siwe, które nie zostały objęte procesem chorobowym.



Rycina 4. Łysienie plackowate wieloogniskowe.



Rycina 5. Łysienie uogólnione.



Tabela 2. Kliniczna klasyfikacja łysienia plackowatego (wg Finner'a 2011).

Klasyfikacja ze względu na kształt ognik	Typ ogniskowy
	Typ siatkowaty
	Typ wężykowaty
	Typ wężykowaty odwrócony
	Typ rozlany
Klasyfikacja AA ze względu na zakres utraconego owłosienia	Łysienie plackowate ograniczone
	Łysienie całkowite
	Łysienie uogólnione

AA- łysienie plackowate.

1.3.6. Ocena stopnia ciężkości stanu klinicznego.

Olsen i wsp. stworzyli wskaźnik stopnia ciężkości AA [*Severity of Alopecia Tool (SALT)*]. Badacze podzielili skórę głowy owłosionej na cztery okolice i przydzielili im odpowiednie powierzchnie procentowe owłosienia. Stronę lewą i prawą głowy określono na 18% owłosienia, z kolei szczyt głowy na 40%, a okolicę potyliczną na 24% (rycina 6) (tabela 3). Przy badaniu chorego określano odsetek utraconych włosów w danej okolicy, a następnie mnożono przez współczynnik przyporządkowany danej okolicy głowy. Po wykonaniu obliczeń względem pozostałych części głowy sumowano cztery liczby (tabela 3). Wynik minimalny wynosi 0, a maksymalny 100. Zespół Olsena przedstawił również inną możliwość oceny stopnia nasilenia AA (tabela 4). Skala ta przewiduje zakres od S 0 (0% utraty włosów) do S 5 (100% utraconego owłosienia). Badacze zaproponowali też skalę oceny utraty owłosienia całego ciała (tabela 5), gdzie B 0 oznacza brak utraty włosów, B 1 łysienie tylko w pojedynczych okolicach ciała i najwyższy stopień łysienia B 2 obejmujący 100% owłosienia ciała (Olsen i wsp. 2004).

Rycina 6. Procentowy podział powierzchni głowy pomocny przy ocenie SALT (*Severity of Alopecia Tool*) (wg Olsen'a i wsp. 2004).

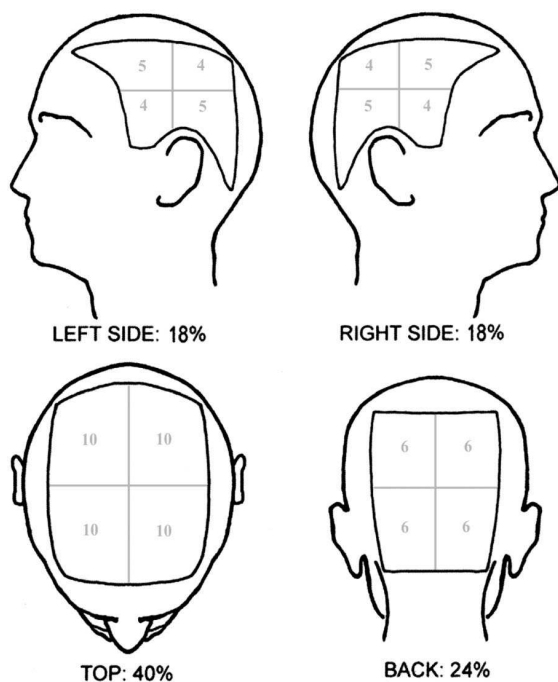


Tabela 3. Schemat obliczania SALT (*Severity of Alopecia Tool*) (wg Olsen'a i wsp. 2004).

<p>A. Lewa strona głowy = ...% utraty włosów x 0,18=...%</p> <p>B. Prawa strona głowy = ...% utraty włosów x 0,18=...%</p> <p>C. Szczyt głowy = ...% utraty włosów x 0,40 =...%</p> <p>D. Potylica = ...% utraty włosów x 0,24 =...%</p> <p style="text-align: center;">A+B+C+D =...SALT (%)</p>
--

Tabela 4. Ocena stopnia AA w obrębie skóry głowy (wg Olsen'a i wsp. 2004).

Włosy skóry głowy (S - scalp hair)	% powierzchni łysienia w obrębie skóry głowy
S 0	bez utraty włosów
S 1	<25% utraty włosów
S 2	25-49% utraty włosów
S 3	50-74% utraty włosów
S 4	75-99% utraty włosów
S 5	100% utraty włosów

AA- łysienie plackowate.

Tabela 5. Ocena stopnia AA w obrębie skóry całego ciała (wg Olsen'a i wsp. 2004).

Owłosienie ciała (B - body hair)	% utraty włosów- owłosienie poza głową owłosioną
B 0	bez utraty włosów
B 1	utrata włosów z niektórych okolic
B 2	100% ciała objęte łysieniem

AA- łysienie plackowate.

1.3.7. Obraz histologiczny.

Obraz histologiczny łysienia plackowatego jest charakterystyczny i zależy od okresu choroby (Lever 1990, Dy i Whiting 2011).

W fazie ostrej stwierdza się obfite nacieki limfocytarne, przypominające w przekroju poprzecznym tzw. „*rój pszczoł*” wokół opuszki mieszka włosowego oraz wokół naczyń brodawki (Lever 1990, Alexiewicz 1998, Dy i Whiting 2011). Naciek dotyczy głównie mieszków włosów ostatecznych w fazie anagenu i lokalizuje się w sąsiedztwie brodawek, otaczając całą opuszkę i niekiedy wnikając w ścianę mieszka (Lever 1990, Dy i Whiting 2011). Czasami obserwowane są zmiany degeneracyjne macierzy włosa, obrzęk między- i wewnątrzkomórkowy, zwyrodnienie wodniczkowe i martwica, co może świadczyć o uszkodzeniu keratynocytów korzenia włosa i melanocytów mieszkowych (Lever 1990, Tobin i wsp. 1997, McDonagh i wsp. 1994, Stefanato 2010, Dy i Whiting 2011). Macierz włosa ulega zanikowi, a brodawka na skutek obrzęku i obecności nacieku zapalnego jest poszerzona. Niektóre mieszki włosowe pomimo procesu zapalnego nadal produkują łodygę, ale o zmienionym kształcie i nieprawidłowej keratynizacji cechującej się m. in. obecnością jąder komórkowych. Makroskopowo określa się je mianem włosów wykrzyknikowatych (Lever 1990). Opuszka znajduje się 2 mm pod powierzchnią skóry, przy czym w warunkach fizjologicznych zazwyczaj lokalizuje się o około 1,5 mm głębiej (Lever 1990). Ilość mieszków włosowych pozostaje niezmienną, natomiast zmniejszeniu ulega ich średnica (Lever 1990).

W fazie przewlekłej choroby mieszki włosowe ulegają znacznemu zmniejszeniu (miniaturyzacji), a pochewka wewnętrzna włosa wybitnemu ścięnczeniu. Tak zmieniony mieszek nie zawiera włosa lub stwierdza się w nim jedynie jego szczątki (Lever 1990). Naciek zapalny wokółmieszkowy jest mniejszy. Liczba mieszków włosowych pozostaje niezmienną. Poniżej tych ostatnich widoczne są pasma zwłókniałej tkanki łącznej (Lever 1990, Alexiewicz 1998). W dłuższej trwającej chorobie obserwuje się obrzęk ściany naczyń brodawki oraz ich częściową okluzję (Cormia i Ernyey 1961). W badaniach prowadzonych przy użyciu mikroskopu elektronowego widoczne są zmiany ultrastrukturalne w obrębie brodawki włosa. Przybiera ona kształt nieregularny, a jej komórki wykazują wiele zaburzeń, takich jak wakuolizacja cytoplazmy, mniejsza liczba organelli oraz hiperchromia jąder komórkowych. Charakterystyczna w brodawce włosa jest obecność komórek Langerhansa, których nie stwierdza się u osób zdrowych, oraz zmniejszona liczba lub całkowity brak melanocytów (Cormia i Ernyey 1961, Lever 1990, Stefanato 2010, Dy i Whiting 2011).

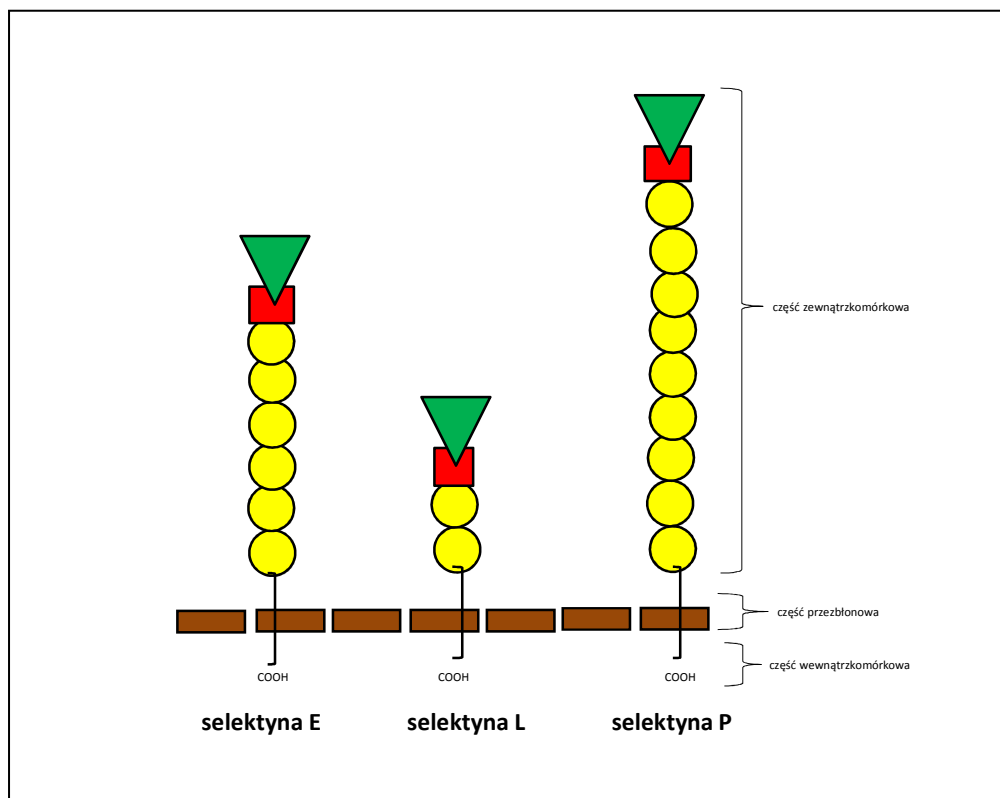
1.4. Selektyny.




Pierwszym etapem wędrówki leukocytów do tkanki zapalnej jest ich zetknięcie ze ścianą naczyń. Białkami odpowiedzialnymi za inicjowanie adhezji są selektyny. Po związaniu ich z ligandami, prąd krwi napiera na limfocyt wprawiając go w ruch obrotowy (Gołąb i wsp. 2002). W nomenklaturze immunologicznej zjawisko to nazywane jest toczeniem się. Następnie integryny przytwierdzają limfocyt do śródbłonka doprowadzając do ścisłej adhezji i diapedezy, czyli przechodzenia pomiędzy komórkami śródbłonka celem spełnienia funkcji efektorowej (Gołąb i wsp. 2002).

Selektyny są glikoproteinami posiadającymi wspólny schemat budowy (rycina 7). Zbudowane są z części wewnątrzkomórkowej, przezbłonowej oraz zewnątrzkomórkowej. Ta ostatnia jest rozbudowana. Posiada domenę lektynową zależną od jonów wapnia; następnie część o strukturze zbliżonej do czynnika wzrostu naskórka zwanej fragmentem EGF- podobnym [*epidermal growth factor-like* (EGF-like)]; oraz różną liczbę domen, w zależności od rodzaju selektyny, mających budowę zbliżoną do białek regulujących aktywność układu dopełniacza [*complement system regulation* (CSR)] (Kneuer i wsp. 2006). Domena lektynowa pośredniczy w wiązaniu z ligandem. Domeny EGF- podobna i CSR regulują powinowactwo selektyn do ligandów. Krótki fragment przezbłonowy kotwiczy w błonie całą cząsteczkę selektyny, a część wewnątrzkomórkowa przekazuje sygnał do internalizacji cząsteczki (Schleiffenbaum i wsp. 1992, Subramaniam i wsp. 1993). Ze względu na wspomnianą wyżej odmienną budowę części zewnątrzkomórkowej, a dokładnie różną ilość powtórzeń CSR, wyróżniono trzy selektyny: selektynę E, L i P. Selektynę E charakteryzuje sześć powtórzeń CSR, selektynę L dwa, a selektynę P dziewięć (Gołąb i wsp. 2002).

Selektyny oprócz ekspresji na powierzchni komórek, mogą być oznaczane w surowicy krwi i płynach ustrojowych, gdzie występują pod postacią swoich rozpuszczalnych form. Te ostatnie mogą powstawać w wyniku „złuszczenia” fragmentu cząsteczki z powierzchni komórki, bądź na drodze alternatywnego składania genu (Żak i wsp. 2000, Tam 2002, Smith i wsp. 2002). Rozpuszczalne formy selektyn łącząc się z ligandami ograniczają wiązanie kolejnych cząstek z komórkami docelowymi, działając hamująco na dalsze procesy adhezji (Tam 2002).

Rycina 7. Schemat budowy selektyn.



-  domena lektynowa
-  domena EGF- podobna [*epidermal growth factor- like* (EGF- like)]
-  domeny podobne do białek regulujących aktywność dopełniacza [*complement system regulation* (CSR)].

1.4.1. Selektyna E.

Selektyna E, nazywana również endotelialną, ma w porównaniu do innych selektyn, pośrednią masę cząsteczkową (115kD), co jest wynikiem występowania 6 domen CSR (Gołąb i wsp. 2002). Dawniej używane nazwy to ELAM-1 (*endothelium leukocyte adhesion molecule 1*) i LECAM-2 (*leukocyte-endothelial adhesion molecule 2*) (Erhardt i wsp. 2004). Produkowana jest *de novo* w komórkach śródbłonna po pobudzeniu przez IL- 1, TNF- β czy lipopolisacharyd, a następnie dostarczana do błony komórkowej (Subramaniam i wsp. 1993, Shen i wsp. 1997, Żak i wsp. 2000). Ekspresję selektyny E stwierdza się jedynie w miejscu toczącego się stanu zapalnego po kilku lub kilkunastu godzinach od aktywacji śródbłonna (Springer 1990). Po krótkiej ekspozycji, w ciągu

24 godzin część zewnątrzkomórkowa selektyny E zostaje złuszczone z powierzchni komórki, a jej pozostała część jest internalizowana i podlega rozkładowi w lizosomach komórkowych (Subramaniam i wsp. 1993, Erhardt i wsp. 2004). Podstawową funkcją selektyny E jest zapewnienie przejścia leukocytom z etapu toczenia się do ścisłej adhezji, poprzez spowalnianie ruchu toczących się komórek po śródbłonku (Gołąb i wsp. 2002).

Ligandem dla selektyny E jest ESL-1 (*E-selectin ligand-1*), który występuje na powierzchni limfocytów zasiedlających tkanki w przewlekłych procesach zapalnych oraz CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) na powierzchni limfocytów zasiedlających skórę. Co ciekawe ligandem dla selektyny E może być cząsteczka selektyny L. Zaobserwowano również, że selektyna E łączy się z ligandem dla selektyny P PSGL-1 (*P selectin glycoprotein ligand-1*), jak również sama selektyna E stanowi ligand dla selektyny P. Dzięki powyższemu czynność tych dwóch selektyn może się pokrywać i kompensować niedobór jednej z nich (Gołąb i wsp. 2002, Erhard i wsp. 2004, Schön 2005).

Rozpuszczalna forma selektyny E jest najprawdopodobniej fragmentem zewnątrzkomórkowym, który jest pozbawiony fragmentu przezbłonowego i wewnątrzkomórkowego. Ta forma jest nadal aktywna i działa chemotaktycznie na neutrofile (Schön 2005).

Średnie stężenie rozpuszczalnej selektyny E w surowicy osób zdrowych waha się od 10 ng/ml do 112 ng/ml (Spronk i wsp. 1994, Morita i wsp. 1995, Furure i wsp. 1999, Lis-Święty i wsp. 2005).

1.4.2. Selektyna L.

Selektyna L, zwana leukocytarną, w części zewnątrzłonowej zawiera jedynie dwie domeny CSR, a zatem jest najmniejszą cząsteczką z rodziny selektyn. Jej masę oceniono na 74-100 kDa (Gołąb i wsp. 2002). Rzadziej używane jej synonimy to LECAM-1 (*leukocyte-endothelial adhesion molecule 1*), LAM-1 (*leukocyte adhesion molecule 1*) (Oostingh i wsp. 2007). Selektyna L występuje na powierzchni limfocytów, granulocytów, monocytów, niedojrzałych płytek, a także hematopoetycznych komórek progenitorowych. Jej obecność stwierdzono również na powierzchni żyłek z wysokim śródbłonkiem charakterystycznych dla unaczynienia węzłów chłonnych. Tym samym selektyna L odgrywa ważną rolę w rekrutacji limfocytów do tych narządów (Font i wsp. 2000). W trakcie stanu zapalnego selektyna L współdziała z selektyną P, dlatego brak jednej z nich nie zaburza znacząco procesu toczenia się (Erhardt i wsp. 2004).

Na komórkach śródbłonka w tkankach limfatycznych znajdują się ligandy dla selektyny L obecnej na limfocytach. Są to GlyCAM (*glycosylation-dependent cell adhesion molecule*)-1 oraz CD34.

Z kolei ligand MAdCAM-1 (*mucosal adhesion molecule*) występuje głównie na komórkach śródbłonna błon śluzowych (Springer 1990, Fremont 1998, Żak i wsp. 2000, Gołąb i wsp. 2002, Oostingh i wsp. 2007). Natomiast dla selektyny L obecnej na monocytach i granulocytach ligandami są najprawdopodobniej selektyny E i P obecne na komórkach śródbłonna (Gołąb i wsp. 2002). Selektyna L może również wiązać się z ligandem dla selektyny P PSGL-1, który jest obecny na leukocytach. Dzięki temu komórki przylegając do śródbłonna prezentują własne ligandy, umożliwiając tym samym rozpoczęcie adhezji kolejnych komórek zapalnych, mimo że ściana naczynia jest przystłonięta (Gołąb i wsp. 2002).

Po aktywacji komórki pod wpływem związania selektyny L z ligandem, dochodzi do reakcji proteolizy i „złuszczenia” z jej powierzchni części zewnątrzkomórkowej. W zależności od tego z jakiej komórki została ona „złuszczona” wyróżniono różne izoformy jej rozpuszczalnej postaci (Schleiffenbaum i wsp. 1992). Głównym jednak źródłem surowiczej formy selektyny L są leukocyty zlokalizowane w miejscu toczącego się stanu zapalnego (Erhardt i wsp. 2004). Rozpuszczalna forma selektyny L jest nadal aktywna, a w wysokich stężeniach działa hamująco na wiązanie leukocytów do komórek śródbłonna (Schleiffenbaum i wsp. 1992). Według danych z piśmiennictwa średnie surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L u osób zdrowych waha się od 379 ng/ml do 2400 ng/ml (Schleiffenbaum i wsp. 1992, Spertini i wsp. 1992).

1.4.3. Selektyna P.

Selektyna P, nazywana płytkową, zawiera 9 domen CSR. Jest to duża cząsteczka o masie 140 kDa. Inne rzadziej używane jej nazwy to GMP-140 (*granule membrane protein 140*), PADGEM (*platelet activation dependent granule external-membrane protein*) i LECAM-3 (*leukocyte-endothelial adhesion molecule 3*) (Erhardt i wsp. 2004). Selektyna P występuje w ziarnistościach α płytek krwi oraz w ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. Cząsteczka ta pod wpływem trombiny, histaminy czy składników dopełniacza, w kilkadziesiąt sekund pojawia się na powierzchni komórki (Subramaniam i wsp. 1993, Gołąb i wsp. 2002, Dymicka-Piekarska i wsp. 2006). Po zakończeniu ekspresji dochodzi do ponownej internalizacji jej fragmentu do ziarnistości płytek krwi i ciałek Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. (Subramaniam i wsp. 1993, Ushiyama i wsp. 1993, Zöllner i Asadullah 2003, Dymicka-Piekarska i wsp. 2006).

Selektyna P ma możliwość samodzielnego zapoczątkowania ruchu leukocytów w trakcie reakcji zapalnej. Może również kompensować brak selektyny E i selektyny L (Beeh i wsp. 2006).

Ligandami dla selektyny P są PSGL-1 (*P selectin glycoprotein ligand-1*) występujący na powierzchni leukocytów oraz CD24 (*O-linked oligosaccharide modified glycoprotein*) znajdujący się na neutrofilach. Ligandem dla selektyny P może być selektyna E, jak również sama selektyna P (Żak i wsp. 2000, Gołąb i wsp. 2002, Erhard i wsp. 2004, Kneuer i wsp. 2006).

Według Ushiyama i wsp. istnieją dwie formy rozpuszczalnej selektyny P. Pierwsza powstaje w wyniku proteolizy cząsteczki po 9 powtórzeniu CSR, druga natomiast w mechanizmie alternatywnego składania genu (Ushiyama i wsp. 1993). Z kolei Dunlop i wsp. wymieniają trzy rozpuszczalne formy selektyny P. Dwie posiadające różną liczbę powtórzeń SCR oraz jedną różniącą się od wcześniejszych brakiem jedynie części przezbłonowej i wewnątrzkomórkowej (Dunlop i wsp. 1992). Rozpuszczalna forma selektyny P, nadal aktywna czynnościowo, wykazuje właściwości prokoagulacyjne, a tym samym odgrywa istotną rolę w rozwoju zakrzepicy naczyń krwionośnych (Dymicka-Piekarska i wsp. 2006, Polek i wsp. 2009).

Średnie wartości rozpuszczalnej selektyny P u osób zdrowych podawane w piśmiennictwie wahają się od 36 ng/ml do 300 ng/ml (Dunlop i wsp. 1992, Katayama i wsp. 1992, Ushiyama i wsp. 1993, Polek i wsp. 2009).

1.4.4. Znaczenie selektyn w wybranych schorzeniach dermatologicznych.

Znaczenie selektyn najszerzej badane było w łuszczycy. Stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E okazało się być podwyższone w różnych odmianach łuszczycy, a jego średnie wartości wahały się od 35,1 ng/ml do 139 ng/ml (Groves i wsp. 1995, Carmona i wsp. 1996, Yamamoto i wsp. 1997, Kitamura i wsp. 1999, Borska i wsp. 2006, Emel i wsp. 2009, Long i wsp. 2010). Yamamoto T i wsp. nie wykazali natomiast istotnych różnic w surowiczym stężeniu cząsteczki pomiędzy chorymi na łuszczycę pospolitą i krostkową (Yamamoto i wsp. 1997). Wraz ze stosowanym leczeniem, np. dziegciami, pochodnymi witaminy D₃, fototerapią, ogólnymi glikokortykosteroidami, cyklosporyną A i uzyskaniem poprawy klinicznej, dochodziło do obniżenia stężenia w surowicy jej rozpuszczalnej formy, co może wskazywać na udział selektyny E w patogenezie łuszczycy (Carmona i wsp. 1996, Kitamura i wsp. 1999, Borska i wsp. 2006, Long i wsp. 2010). Jednak Carmona i wsp. zaobserwowali, że pomimo leczenia łuszczycy zwykłej cyklosporyną A niższe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w stosunku do wartości wyjściowych, nadal przewyższało stężenie obserwowane w zdrowej grupie kontrolnej. Autorzy upatrują w tym przyczyny nawrotów łuszczycy

sugerując, że utrzymujące się wysokie stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E po zastosowanym leczeniu mogą być wynikiem utrzymującej się aktywności komórek śródbłonna (Carmona i wsp. 1996). Wielu badaczy stwierdziło wzmocnioną ekspresję selektyny E badaniem immunohistochemicznym na komórkach śródbłonna naczyń wycinków skóry chorych na łuszczycę (Thomson i wsp. 1993, Abrams i wsp. 2000, Nakamura i wsp. 2003, Rottman i wsp. 2001). Pestelli E i wsp. wykazali w badaniu, kontrolowanym podwójnie ślełą próbą, istotne zmniejszenie ekspresji selektyny E na komórkach śródbłonna chorych na łuszczycę po leczeniu cetyryzyną (Pestelli i wsp. 2003).

Także surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P okazało się być wyższe u chorych na łuszczycę, a jego średnie wartości wahały się od 76,96 ng/ml do 144,58 (Borska i wsp. 2006, Garbaraviciene i wsp. 2010, Tamagawa-Mineoka i wsp. 2010, Long i wsp. 2010). Według Garbaraviciene i wsp. wartości te korelowały ze stopniem nasilenia stanu chorobowego wyrażonego wskaźnikiem ciężkości i rozległości łuszczycy [*Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*] (Garbaraviciene i wsp. 2010). Nie wykazano natomiast obniżenia stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w związku ze stosowanym leczeniem, pomimo że w tych samych grupach badanych leczenie skutkowało obniżeniem stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E (Borska i wsp. 2006, Long i wsp. 2010). Poza podwyższonym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny P Garbaraviciene i wsp. wykazali w cytometrii przepływowej także zwiększoną ekspresję tej cząsteczki na aktywowanych płytkach krwi, która również korelowała z PASI (Garbaraviciene i wsp. 2010).

U chorych na łuszczycę zbadano także surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L, uzyskując średnie wartości od 1030 ng/ml do 2290 ng/ml przewyższające te, które uzyskano w zdrowej grupie kontrolnej. Jednak, w porównaniu do wyżej omawianych wyników, stężenie to nie korelowało ze wskaźnikiem PASI (Inaoki i wsp. 2000, Inaoki i wsp. 2001, Long i wsp. 2010). Co ciekawe Long i wsp. wykazali, że stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L, podobnie jak i średnie surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P, nie uległo obniżeniu w związku ze stosowaną fototerapią (Long i wsp. 2010). Inaoki M i wsp. u chorych na łuszczycę lekką, średniociężką i ciężką, dokonali oceny ekspresji cząsteczki selektyny L na powierzchni krążących limfocytów, neutrofilii, monocytów. Ekspresja selektyny L okazała się istotnie niższa na limfocytach CD4+ w ciężkiej postaci łuszczycy w porównaniu ze zdrową kontrolą i korelowała ujemnie ze wskaźnikiem PASI. Również niższą ekspresję cząsteczki selektyny L prezentowały również pozostałe badane komórki zapalne, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Wyniki te mogłyby wskazywać na możliwą rolę aktywowanych limfocytów CD4+ w patogenezie łuszczycy (Inaoki i wsp. 2000).

Podwyższone wartości surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E stwierdzono także w różnych formach wyprysku w tym w erytrodermii oraz w kontaktowym zapaleniu skóry.

Średnie wartości wynosiły od 41,2 ng/ml do 151,5 ng/ml nie różniąc się istotnie od tych obserwowanych w łuszczycy (Groves i wsp. 1995, Wolkerstorfen i wsp. 2003, Fujita i wsp. 2007). Fujita i wsp. podkreślili szczególne znaczenie selektyny E we wczesnych fazach choroby (Fujita i wsp. 2007). Ludwig i wsp. wykazali z kolei na płytkach krwi zwiększoną ekspresję cząsteczki selektyny P w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej (Ludwig i wsp. 2010). Także w atopowym zapaleniu skóry stężenie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E miało być istotnie podwyższone względem zdrowej grupy kontrolnej. Średnie wartości wahały się od 7,7 ng/ml do 167,7 ng/ml (Morita i wsp. 1995, Furure i wsp. 1999, Reich i wsp. 2003). Co ciekawe, wykazano dodatnią korelację pomiędzy surowiczym stężeniem tej cząsteczki, a nasileniem choroby i całkowitym surowiczym stężeniem IgE (Furure i wsp. 1999). Z kolei Reich i wsp. opisali podwyższone surowicze stężenie selektyny E, tylko w grupie chorych na atopowe zapalenie skóry z alergią powietrzno pochodną w odniesieniu do pyłku brzozy i roztoczy kurzu domowego, a nie w odniesieniu do pyłków traw (Reich i wsp. 2003).

Pokrzywka przewlekła jest kolejną dermatozą, w przebiegu której stwierdzono podwyższone surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E. Jej średnie wartości wynosiły od 12,3 ng/ml do 83,22 ng/ml (Morita i wsp. 1995, Furure i wsp. 1999, Caproni i wsp. 2006) i ulegały obniżeniu w trakcie terapii lekami przeciwhistaminowymi (Caproni i wsp. 2006). U chorych na pokrzywkę przewlekłą obserwowano również większą ekspresję selektyny E na komórkach śródbłonna (Lee i wsp. 2002) oraz większe surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P. Średnie wartości wynosiły od 182,91 ng/ml do 327,91 ng/ml i ulegały obniżeniu po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych (Caproni i wsp. 2006). Garbaraviciene i wsp. obserwowali dodatkowo zwiększoną ekspresję selektyny P na aktywowanych płytkach (Garbaraviciene i wsp. 2010).

U chorych na układowy toczeń rumieniowaty [*systemic lupus erythematosus* (SLE)] doniesienia dotyczące selektyn są niejednoznaczne. Według jednych badaczy surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E u tych chorych było podwyższone i korelowało z ciężkością przebiegu choroby wyrażoną wskaźnikiem SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2008, Ciołkiewicz i wsp. 2010), z kolei inni takiej korelacji nie obserwowali (Sesin i wsp. 2005, Russel i wsp. 2005), a nawet wykazali obniżone stężenie rozpuszczalnej formy tej cząsteczki (Spronk i wsp. 1994). Z kolei według Reefman'a i wsp. ekspresja selektyny E u chorych na SLE miała być zwiększona w badaniu immunohistochemicznym wycinków skóry ze wczesnych zmian, które indukowano celową ekspozycją na promienie ultrafioletowe B (Reefman i wsp. 2008). Jednocześnie wykazano obniżoną ekspresję selektyny E na neutrofilach chorych na SLE (Molad i wsp. 1994). Inni badacze wykazali u chorych na SLE także zwiększone stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy krwi (Russel i wsp. 2005, Font i wsp. 2000),

a także w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (Baraczka i wsp. 2001). Z kolei stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P u chorych na toczeń nerkowy przewyższało istotnie to stwierdzone u chorych na SLE bez zajęcia nerek (Wu i wsp. 2007, Tanaseanu i wsp. 2007). Również na powierzchni płytek krwi wykazano zwiększoną ekspresję tej selektyny (Tam i wsp. 2003).

Surowicze stężenie selektyny E może być również podwyższone u chorych na inne schorzenia, u podłoża których istotą jest zapalenie naczyń. Wymienia się tutaj ziarniniaka Wegenera, chorobę Takayasu czy Kawasaki (Kim i Lee 1994, Blann i wsp. 1995). W tej ostatniej stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L okazało się również istotnie wyższe (Spertini i wsp. 1992).

Rola omawianych cząsteczek adhezyjnych była często przedmiotem badań dotyczących chorób z kręgu twardziny. W twardzinie układowej stwierdzono istotnie podwyższone surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E. Wartości te wahały się od 53,9 ng/ml do 120,2 ng/ml (Denton i wsp. 1995, Ihn i wsp. 1998, Lis-Święty i wsp. 2005, Olewicz-Gawlik i wsp. 2008). Dodatkowo, po leczeniu immunosupresyjnym (z zastosowaniem prednizonu i cyklofosfamidu) stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E było, pomimo że nadal wyższe od wartości uzyskiwanych u osób ze zdrowej grupy kontrolnej, istotnie niższe w porównaniu do wartości uzyskiwanych w tej samej grupie chorych przed wdrożeniem terapii (Lis-Święty i wsp. 2005). Natomiast Dziańska-Bartkowiak i wsp. w badaniu immunohistochemicznym wycinków skóry chorych na twardzinę układową wykazali na powierzchni komórek śródbłonna i neutrofilach zwiększoną ekspresję selektyny E (Dziańska-Bartkowiak i wsp. 2007). W tej grupie chorych obserwowano również podwyższone stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy (Gruschwitz i wsp. 1995, Sfikakis i Tsokos 1997, Olewicz-Gawlik i wsp. 2008), jak i jej zwiększoną ekspresję w wycinkach skóry na komórkach śródbłonna (Sfikakis i Tsokos 1997). Co więcej, sugerowano nawet że zarówno ekspresja, jak i podwyższone surowicze stężenie selektyny P mogą korelować z wczesnymi fazami choroby (Sfikakis i Tsokos 1997). Nie wykazano natomiast podwyższonego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L (Sfikakis i Tsokos 1997) choć obserwowano jej zwiększoną ekspresję w badaniu cytometrycznym na limfocytach T, makrofagach i neutrofilach (Dziańska-Bartkowiak i wsp. 2007). Z drugiej jednak strony Shimada Y i wsp. zaobserwowali u chorych na twardzinę układową istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy i niższą jej ekspresję na limfocytach CD8+ (Shimada i wsp. 2001). Podwyższone wartości stężeń rozpuszczalnych form selektyny E i P obserwowano również u chorych na twardzinę ograniczoną (Yamane i wsp. 2000, Olewicz-Gawlik i wsp. 2008). Podobnie, podwyższone wartości stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E obserwowano w surowicy pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [*graft-versus-host disease* (GVHD)]. Zarówno w ostrej, jak i przewlełej GVHD stężenie to korelowało

z ich wczesnymi fazami, a jego zwiększenie poprzedzało wystąpienie objawów klinicznych (Matsuda i wsp. 2001).

W grupie autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych istotnie wyższe surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E obserwowano w pemfigoidzie pęcherzowym i pęcherzycy zwykłej. Co znamienne, poprawa stanu klinicznego chorych w trakcie procesu terapeutycznego korelowała ze stężeniem omawianej cząsteczki (d'Auria i wsp. 1997). Z kolei w badaniach immunohistochemicznych wycinków skóry chorych na opryszczkowate zapalenie skóry wykazano zwiększoną ekspresję selektyny E na powierzchni komórek śródbłonna oraz selektyny L na limfocytach, makrofagach i neutrofilach (Smith i wsp. 2002, Żebrowska i wsp. 2006). Ekspresja obu selektyn obserwowana była głównie w podstawnej warstwie naskórka (Żebrowska i wsp. 2006).

Podwyższone stężenie surowiczej formy selektyny P obserwowano w liszaju płaskim, w tym również liszaju płaskim błon śluzowych (Erderm i wsp. 2004). Natomiast Regezi i wsp. wykazali w badaniu immunohistochemicznym wycinków błony śluzowej jamy ustnej chorych na postać śluzówkową liszaja płaskiego zwiększoną ekspresję selektyny E i selektyny P w obrębie drobnych naczyń blaszki właściwej oraz zwiększoną ekspresję selektyny L na większości komórek nacieku zapalnego, w tym także na komórkach dendrytycznych (Regezi i wsp. 1996).

Z kolei u chorych na AA w badaniu immunohistochemicznym wycinków skóry z ognisk łysienia obserwowano zwiększoną ekspresję selektyny E na powierzchni komórek śródbłonna (Nickoloff i Griffiths 1991, Rilo i wsp. 1994, Ghersetich i wsp. 1996, Toyoda i wsp. 2001, Simonetti i wsp. 2004).

1.5. Kapilaroskopia.

Kapilaroskopia jest bezbolesnym badaniem stosowanym w dermatologii przy diagnostyce głównie schorzeń tkanki łącznej, a w ostatnich latach również w łuszczycy (Michalska-Jakubus i wsp. 2010, Bartosińska i wsp. 2008, Bartosińska i Chodorowska 2009, Bartosińska i wsp. 2010). Polega na oglądaniu poprzez mikroskop naczyń krwionośnych wału paznokciowego proksymalnego, ze zwróceniem uwagi na liczbę i kształt naczyń krwionośnych, ich wielkość oraz obecność cech dodatkowych takich jak wybroczyny itp. (Kamińska- Winciorek 2008).

Cechy anomalii naczyniowych w badaniu kapilaroskopowym najlepiej poznano na przykładzie autoimmunizacyjnych chorób tkanki łącznej, zwłaszcza w twardzinie układowej, gdzie obserwowano wśród naczyń o prawidłowej morfologii skupiska pętli naczyniowych poskręcanych, rozgałęzionych i poszerzonych (Michalska-Jakubus i wsp. 2010). W ostatnich latach dobrze poznane zostały również obrazy badania kapilaroskopowego u chorych na łuszczycę pospolitą. Wśród tych chorych najczęściej obserwowano naczynia kłębkowate, rozgałęzione i naczynia „M”. W łuszczycy stawowej natomiast przeważał obraz zmniejszonej liczby naczyń i/lub naczyń cienkich (Bartoszińska i Chodorowska 2009). Dotychczas oceny zmian morfologicznych naczyń wałów paznokciowych u chorych na AA podjęli się jedynie Rubisz-Brzezińska i wsp. Z najczęściej obserwowanych anomalii stwierdzili naczynia poszerzone i wybroczyny (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979).

1.6. Fotopletyzmografia.

Badanie fotopletyzmo graficzne to metoda nieinwazyjna opierająca się na określeniu właściwości optycznych powierzchni skóry badanej okolicy, w zależności od zmian objętości krwi zawartej w tym fragmencie. Służy do tego czujnik z komórką fotoelektryczną, który emituje i odbiera promienie podczerwone odbite od badanej powierzchni. W zależności od chwilowej objętości krwi w obrębie badanego fragmentu skóry większa lub mniejsza ilość światła ulega pochłonięciu. W efekcie tego ilość światła odbitego odpowiada lokalnym zmianom objętości krwi. Dzięki temu mierząc natężenie światła odbitego możliwe jest określenie zmian objętości krwi. Z uwagi na możliwość w badaniu fotopletyzmo graficznym oceny fali tętnicznej pulsacyjnej niemal wszystkie choroby zajmujące naczynia tętnicze mają wpływ na kształt krzywej zapisu tętnicznej analizy fali pulsacyjnej. Zaletami tej metody badania są łatwość wykonania pomiarów, możliwość ich powtarzania, brak negatywnego wpływu na organizm.

Dotychczas określono następujące wskazania do wykonywania PPG takie jak ostre i przewlekłe schorzenia miażdżycowe, choroby zarostowe tętnic, czynnościowe zaburzenia krążeniowe, monitorowanie pacjentów z cukrzycą, palących tytoń, pooperacyjne monitorowanie pacjentów po zabiegach naczyniowych oraz ocena wpływu leków na układ krążenia. Pomiaru fali pulsacyjnej można dokonywać na palcach dłoni i stóp (Schüller 1998).

2. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.

Łysienie plackowate charakteryzuje pojawienie się, zwykle u osób w dobrym stanie zdrowia, ognisk łysienia w obrębie owłosionej skóry głowy i/lub pozostałych okolic ciała. Ze względu na nierzadko przewlekły charakter schorzenie to znacznie obniża jakość życia pacjentów. Etiopatogeneza choroby nie została w pełni wyjaśniona.

Sugeruje się, że do uszkodzenia mieszka włosowego dochodzi w związku z otaczającym go naciekiem limfocytarnym, który stwierdzany jest w badaniu histologicznym skóry objętej procesem chorobowym (Lever 1990, Wang i McElwee 2011). Jednocześnie wykazano, że jednym z elementów patogenezy choroby ma być upośledzona angiogeneza (Popchristov i wsp. 1968, Lever 1990, Wang i McElwee 2011). Z tego punktu widzenia istotna może się okazać rola selektyn, z których selektyna E uważana jest za jeden z głównych markerów uszkodzenia komórek śródbłonna (Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2011), a rozpuszczalne formy wszystkich trzech wspomnianych cząsteczek adhezyjnych, a zatem selektyna E, selektyna L i selektyna P postrzegane są jako wskaźniki toczącego się stanu zapalnego (Wang i McElwee 2011). Należy też dodać, że selektyny są niezbędnym elementem w procesie migracji limfocytów z krwioobiegu do objętej procesem tkanki (Gołąb 2002). Można zatem zakładać ich potencjalne znaczenie w AA, co jest o tyle istotne, że selektyny stanowią punkt uchwytu dla nowych schematów terapeutycznych (Schön 2005).

Stopień zaawansowania zaburzeń naczyniowych wymaga wnikliwej oceny, która często wiąże się m. in. z pobraniem biopsji do badania histopatologicznego czy immunohistochemicznego. Jednak na ocenę zmian w mikrokrążeniu pozwalają również metody nieinwazyjne. Jedną z nich jest, znana od dawna, dobrze obrazująca zaburzenia struktury naczyń włosowatych kapilaroskopia wału paznokciowego (Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010). Natomiast do oceny przepływu krwi w głębszych naczyniach paliczków stosowana może być fotopletyzmografia (Rosato i wsp. 2010, Hahn i wsp. 1999). Biorąc pod uwagę stosunkowo częste występowanie zmian paznokciowych w łysieniu plackowatym, wydaje się, że właśnie te badania mogą przyczynić się do adekwatnej oceny zaburzeń naczyniowych w łysieniu plackowatym. Jak dotąd fotopletyzmografia nie była wykorzystywana do oceny zmian naczyniowych w grupie chorych na AA. Jedynie jedna publikacja omawia obrazy kapilaroskopowe w tej grupie chorych (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979). Nie badano również surowicznych stężeń rozpuszczalnych form selektyny E, selektyny L i selektyny P. Wykazano jednak

zwiększoną ekspresję selektyny E na powierzchni komórek śródbłonna w biopsjach skóry wyłysiałej w przebiegu AA (Nickoloff i Griffiths 1991, Rilo i wsp. 1994, Ghersetich i wsp. 1996, Toyoda i wsp. 2001, Simonetti i wsp. 2004).

Cele pracy obejmowały zatem:

1. Ocenę stężenia selektyn (selektyny E, selektyny L i selektyny P) w surowicy chorych na łysienie plackowate w odniesieniu do grup kontrolnych.
2. Analizę zależności pomiędzy stężeniem selektyn (selektyny E, selektyny L i selektyny P) w surowicy chorych na łysienie plackowate a wybranymi parametrami klinicznymi, w tym stopniem ciężkości choroby, aktywnością choroby, czasem trwania choroby, współistnieniem zmian paznokciowych, stosowanym leczeniem oraz współistnieniem innych chorób autoimmunologicznych.
3. Ocenę częstości i typu występowania zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate z uwzględnieniem stopnia nasilenia łysienia.
4. Ocenę występowania odchyłeń w badaniu kapilaroskopowym wałów paznokciowych palców rąk u chorych na łysienie plackowate z uwzględnieniem stopnia nasilenia łysienia i obecnością zmian paznokciowych.
5. Ocenę występowania odchyłeń w badaniu fotopletyzmo graficznym palców rąk u chorych na łysienie plackowate z uwzględnieniem stopnia nasilenia łysienia i obecnością zmian paznokciowych.

3. MATERIAŁ I METODY.

3.1. Materiał.

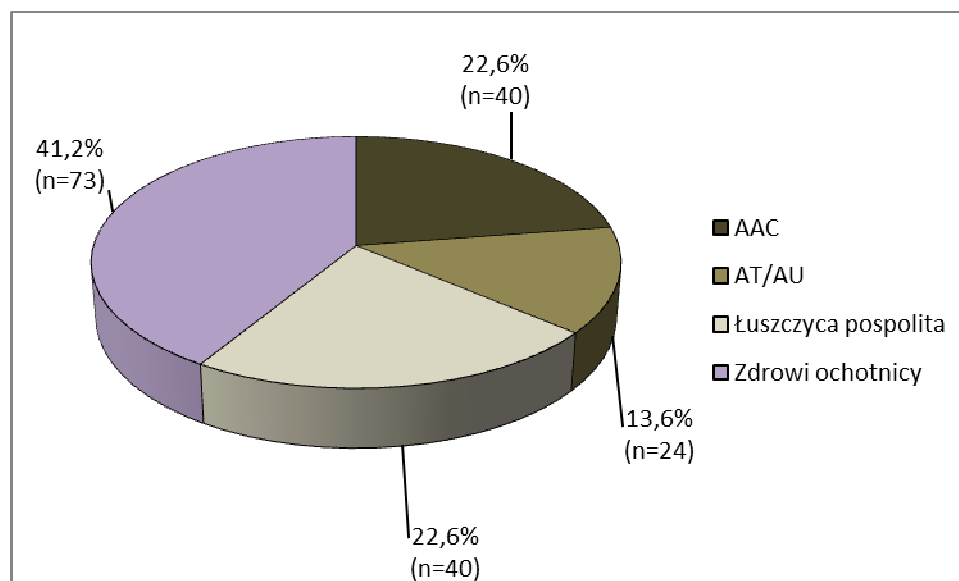
Badaniami objęto 177 osób, z czego 64 chorych na łysienie plackowate oraz 113 osób zakwalifikowanych do grup kontrolnych. Charakterystykę liczebności grup badanych przedstawia tabela 6, rycina 8. Protokół badania uzyskał zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Wszyscy pacjenci, a w przypadku dzieci również ich opiekunowie prawni, uzyskali pisemną informację o celu i zasadach badania, a także podpisali formularz świadomej zgody na uczestnictwo w badaniu.

Tabela 6. Charakterystyka liczebności poszczególnych grup badanych.

Grupy badane		Liczebność grupy		(%)	
AA	AAC	64	40	36,2	22,6
	AT/AU		24		13,6
Grupy kontrolne	Łuszczyca	113	40	22,6	
	Zdrowi ochotnicy		73	41,2	
Łącznie		177		100	

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione.

Rycina 8. Procentowy udział poszczególnych grup badanych.



AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; n- liczebność grupy.

3.1.1. Charakterystyka grupy chorych na łysienie plackowate.

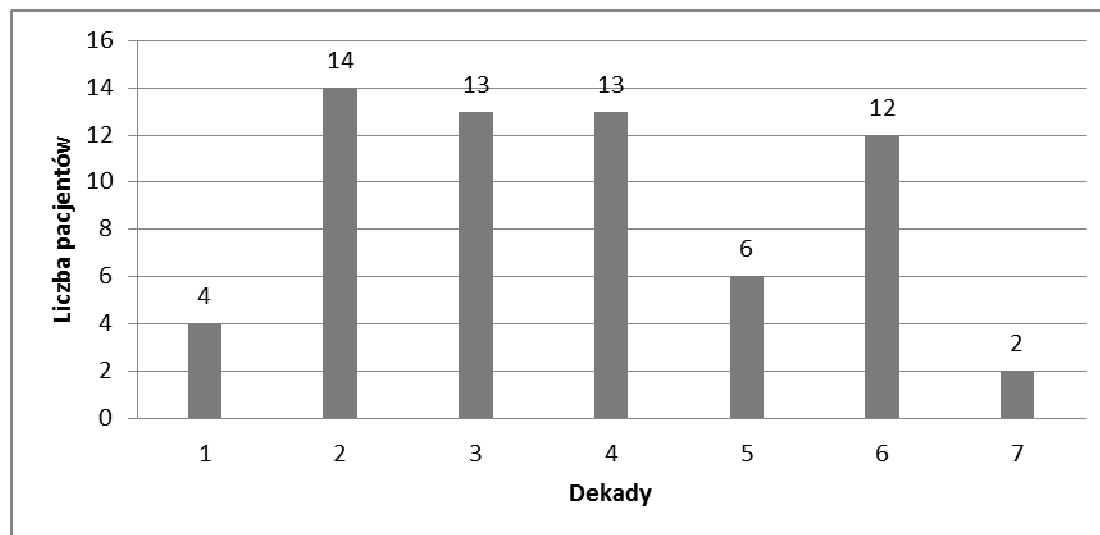
Badaniu poddano 64 chorych na łysienie plackowate, w tym 40 chorych na łysienie plackowate ograniczone i 24 chorych na łysienie plackowate całkowite/uogólnione. Chorzy objęci badaniem pozostawali pod opieką Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu w okresie od lutego 2009 do czerwca 2011 r. W przedstawianej populacji kobiety stanowiły 67,2% (43 osoby), a mężczyźni 32,8% (21 osób). Średni wiek chorych w grupie chorych na AA wynosił $31,8/\pm 15,9$ lat. Najmłodsza osoba miała 3 lata, najstarsza 62 lata. Strukturę wieku w grupie chorych na AA przedstawia rycina 9. Charakterystykę całej grupy badanej przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Statystyka opisowa chorych na AA.

Cała grupa badana		
Chorzy na AA		
Liczba chorych (n/%)		64/100%
Płeć (n/%)	kobiety	43/67,2%
	mężczyźni	21/32,8%
Wiek chorych (lata)	średnia \pm SD	31,8/ \pm 15,9
	mediana	33
	minimalny	3
	maksymalny	62

AA- łysienie plackowate; SD- odchylenie standardowe.

Rycina 9. Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AA.



AA- łysienie plackowate.

3.1.1.1. Charakterystyka podgrupy chorych na łysienie plackowate ograniczone.

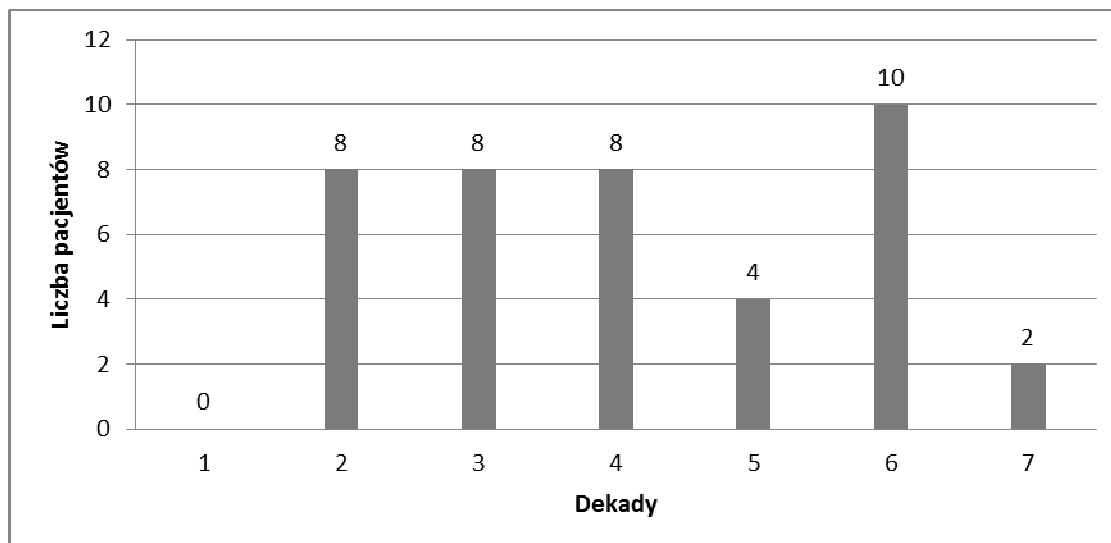
Do grupy chorych na łysienie plackowate ograniczone (AAC) zakwalifikowano 40 pacjentów. W przedstawianej populacji kobiety stanowiły 70,0% (40 osób), a mężczyźni 30,0% (12 osób). Średni wiek chorych w grupie chorych na AAC wynosił $36,7 \pm 15,4$ lat. Najmłodsza osoba miała 13 lat, najstarsza 62 lata. Strukturę wieku w grupie chorych na AAC przedstawia rycina 10. Charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Statystyka opisowa chorych na AAC.

Grupa badana		
Podgrupa chorych na AAC		
Liczba chorych (n/%)		40/62,5%
Płeć (n/%)	kobiety	28/70,0%
	mężczyźni	12/30,0%
Wiek chorych (lata)	średnia \pm SD	$36,7 \pm 15,4$
	mediana	33,5
	minimalny	13
	maksymalny	62

AAC- łysienie plackowate ograniczone; SD- odchylenie standardowe.

Rycina 10. Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AAC.



AAC- łysienie plackowate ograniczone.

3.1.1.2. Charakterystyka podgrupy chorych na łysienie plackowate całkowite i uogólnione.

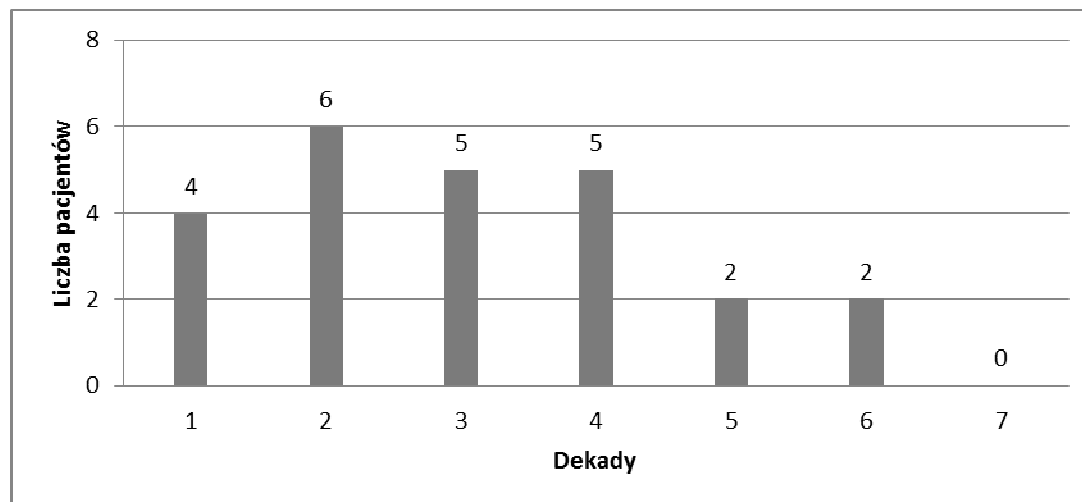
Do grupy chorych na łysienie całkowite/uogólnione zakwalifikowano 24 pacjentów, z czego u 16 osób (25%) rozpoznano AT, a u 8 osób (12,5%) AU. W przedstawianej populacji kobiety stanowiły 63,0% (15 osób), a mężczyźni 37,0% (9 osób). Średni wiek chorych w grupie chorych na AT/AU wynosił $27 \pm 15,6$ lat. Najmłodsza osoba miała 3 lata, najstarsza 59 lat. Strukturę wieku w grupie chorych na AT/AU przedstawia rycina 11. Charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Statystyka opisowa chorych na AT/AU.

Grupa badana			
Podgrupa chorych na AT/AU			
Liczba chorych (n/%)	AT	24/37,5%	16/25,0%
	AU		8/12,5%
Płeć (n/%)	kobiety	15/63,0%	
	mężczyźni	9/37,0%	
Wiek chorych (lata)	średnia \pm SD	27 \pm 15,6	
	mediana	28	
	minimalny	3	
	maksymalny	59	

AT- tysiencie całkowite; AU- tysiencie uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Rycina 11. Struktura wieku pacjentów w grupie chorych na AT/AU.



AT/AU- tysiencie całkowite/ uogólnione.

3.1.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia w grupie badanej.

Kryteria włączenia:

Do badań włączono chorych, u których łysienie plackowate rozpoznano w oparciu o badanie przedmiotowe i dermoskopowe (Kamińska-Winciorek 2008, Brzezińska-Wcisło i wsp. 2009, Burgdorf i wsp. 2010).

Kryteria wykluczenia:

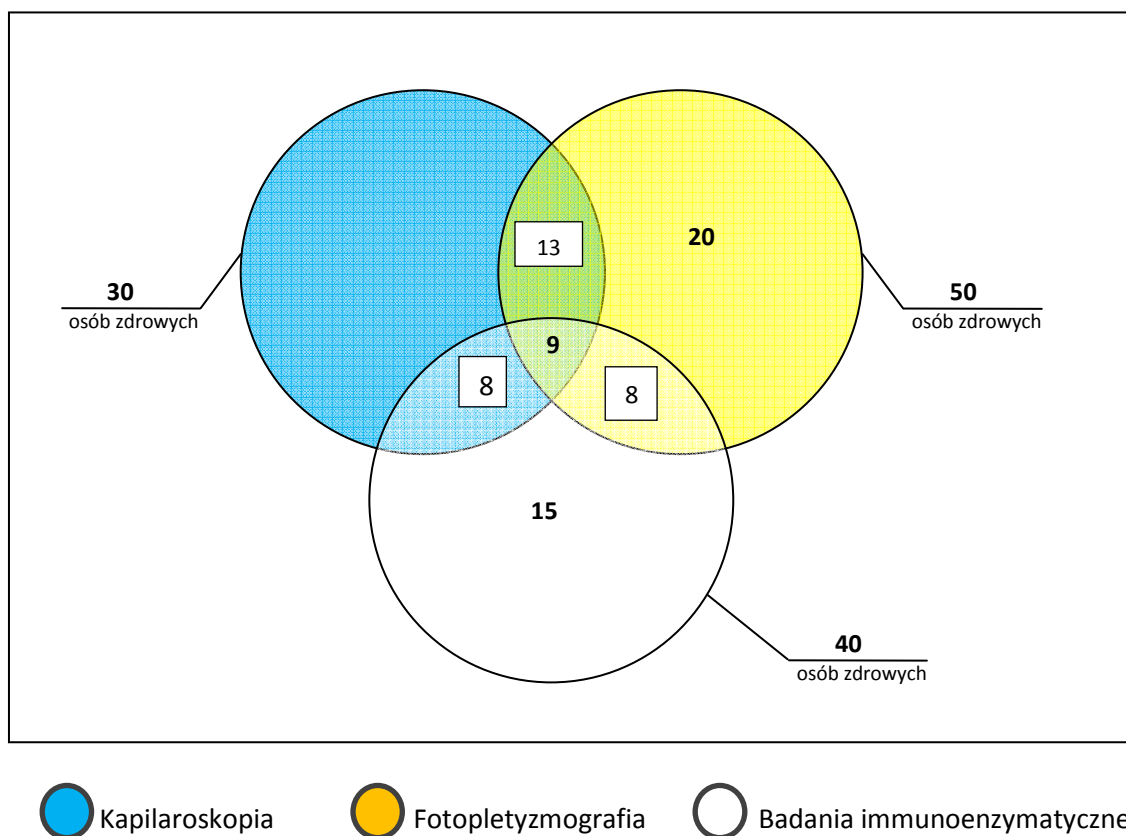
Do badania nie kwalifikowano chorych na AA cierpiących na choroby współistniejące inne niż towarzyszące łysieniu schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, a także przyjmujących w ciągu ostatnich 6 miesięcy leczenie systemowe związane z chorobą podstawową (np.: glikokortykosteroidy, fototerapia, cyklosporyna A). Ponadto wykluczano również chorych przyjmujących przez ostatnie 6 miesięcy leki przeciwhistaminowe I i II generacji i/lub leki naczyniowe (np.: antagonistów witaminy K, heparynę, aspirynę, tiklopidynę, kłopidogrel, pentoksyfilinę, diosminę) z uwagi na możliwość ich wpływu na stężenie rozpuszczalnych form selektyn (Caproni i wsp. 2006). Osoby, które zgłaszały w wywiadzie uraz, odmrożenie lub poparzenie kończyn górnych w tym palców rąk, oraz u których w chwili badania obserwowano choroby infekcyjne palców i paznokci również wykluczano z badania. Stosowane leki naczyniowe oraz urazy palców rąk mogą wpływać na wyniki badania kapilaroskopowego (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010) i fotopletyzmograficznego (Schüler 1998). Z badań wykluczono ponadto osoby palące tytoń, oraz nadużywające kofeiny i teiny, ze względu na możliwość wpływu na wynik powyżej wymienionych badań (Caproni i wsp. 2006, Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010, Schüler 1998).

3.1.2. Charakterystyka grup kontrolnych.

Grupę porównawczą stanowiło łącznie 113 osób. Z tej grupy badanie immunoenzymatyczne ELISA przeprowadzono u 80 osób, w tym u 40 osób chorych na łuszczycę i u 40 osób zdrowych. Grupa kontrolna uwzględniana w badaniu kapilaroskopowym liczyła 30 osób zdrowych. Natomiast badanie fotopletyzmograficzne przeprowadzono u 50 zdrowych ochotników.

U 9 osób zdrowych wykonano zarówno badanie ELISA, kapilaroskopowe jak i fotopletyzograficzne. U 8 osób zdrowych wykonano badanie ELISA wraz z badaniem kapilaroskopowym. Z kolei u 13 oceniano obrazy kapilaroskopowe i fotopletyzograficzne, a u 8 badanie ELISA i fotopletyzograficzne. U 15 zdrowych ochotników wykonano badania ELISA i u 20 badanie fotopletyzograficzne. Liczbę rzeczywistych przebadanych osób zdrowych stanowiły 73 zdrowe osoby. Podział populacji zdrowej ze względu na wykonywane badania przedstawia rycina 12.

Rycina 12. Podział populacji osób zdrowych uwzględniający przeprowadzone u nich badania.



3.1.2.1. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której wykonano badanie immunoenzymatyczne ELISA.

Grupę kontrolną stanowiło 80 osób, w tym 40 osób chorych na łuszczycę pospolitą oraz 40 zdrowych ochotników.

3.1.2.1.1. Charakterystyka podgrupy chorych na łuszczycę.

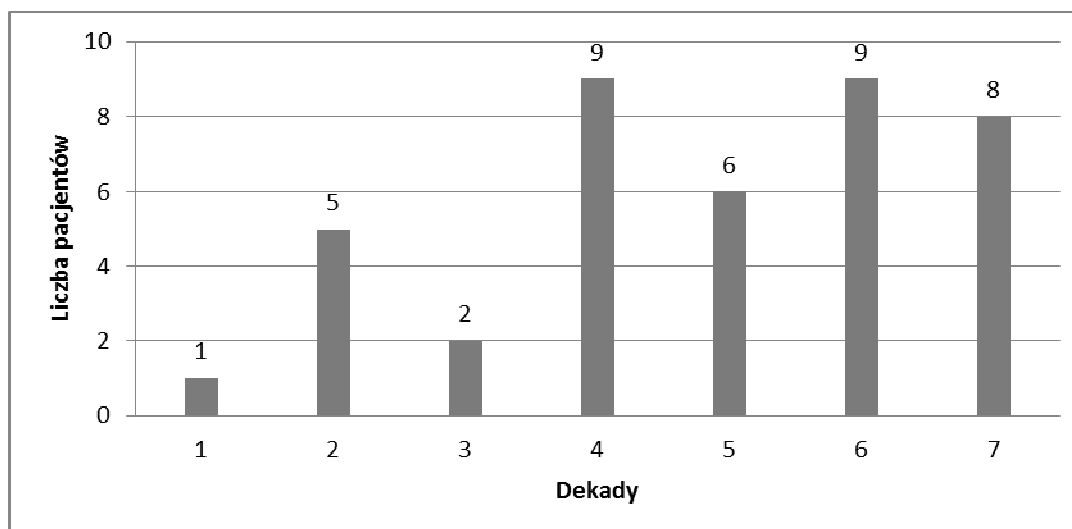
Pierwsza grupa kontrolna złożona była z 40 osób chorych na łuszczycę pospolitą. Chorzy objęci badaniami pozostawali pod opieką Kliniki Dermatologii UM w Poznaniu w okresie od lutego 2009 do czerwca 2011 r. W tej grupie badanej kobiety stanowiły 30,0% (12 osób), a mężczyźni 70,0% (28 osób). Dokładną charakterystykę kliniczną chorych na łuszczycę przedstawiono w tabeli 10. Strukturę wieku w tej grupie pacjentów przedstawia rycina 13.

Tabela 10. Statystyka opisowa chorych na łuszczycę włączonych do badań.

Grupa chorych na łuszczycę		
Liczba chorych (n/%)		40/100%
Płeć (n/%)	kobiety	12/30,0%
	mężczyźni	28/70,0%
Wiek chorych (lata)	średnia/±SD	46,9/±17,0
	mediana	47,5
	minimalny	14
	maksymalny	79

SD- odchylenie standardowe.

Rycina 13. Struktura wieku w grupie chorych na łuszczycę pospolitą.



Kryteria włączenia:

Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaną, w oparciu o badanie przedmiotowe i histologiczne, łuszczycą pospolitą lub jej postacią erythrodermiczną. Wszystkie osoby z tej grupy były leczone preparatami zewnętrznymi takimi jak: glikokortykosteroidy, antralina, miejscowe leki złuszczające.

Kryteria wykluczenia:

Do badania nie kwalifikowano osób z łuszczycą stawową, a także osób chorujących na inne choroby (w tym autoimmunizacyjne) i otrzymujących w ciągu ostatnich 6 miesięcy leczenie systemowe z powodu łuszczycy (np.: glikokortykosteroidy, fototerapię, cyklosporynę A, metotreksat, retinoidy, leki biologiczne). Ponadto wykluczano również chorych przyjmujących przez ostatnie 6 miesięcy leki przeciwhistaminowe I i II generacji i/lub leki naczyniowe (np.: antagonistów witaminy K, heparynę, aspirynę, tiklopidynę, klopidogrel, pentoksyfilinę, diosminę) oraz osoby palące tytoń z uwagi na możliwość ich wpływu na stężenie rozpuszczalnych form selektyn (Caproni i wsp. 2006).

3.1.2.1.2. Charakterystyka podgrupy osób zdrowych.

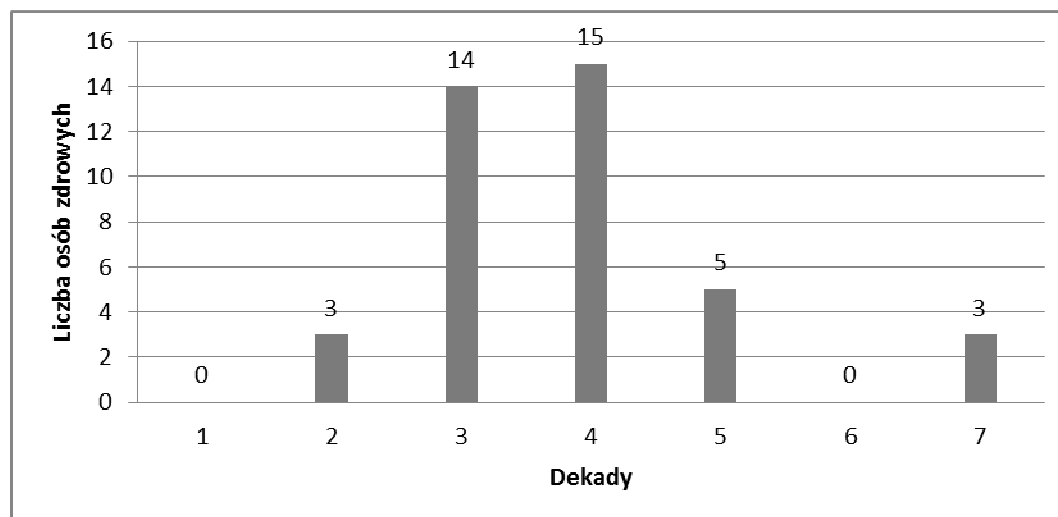
Zbadano 40 osób zdrowych, nie chorujących na choroby przewlekłe. W tej populacji kobiety stanowiły 57,5% (23 osoby), mężczyźni natomiast 42,5% (17 osób). Średni wiek w tej grupie wynosił $32,8/\pm 8,2$. Najmłodsza osoba miała 11 lat, najstarsza 63 lat. Strukturę wieku w grupie osób zdrowych przedstawia rycina 14. Charakterystyka grupy zdrowej przedstawiona została w tabeli 11.

Tabela 11. Statystyka opisowa grupy zdrowej.

Osoby zdrowe		
Łącznie (n/%)		40/100%
Płeć (n/%)	kobiety	23/57,5%
	mężczyźni	17/42,5%
Wiek osób zdrowych (lata)	średnia/ \pm SD	32,8/ \pm 8,2
	minimalny	11
	maksymalny	63
	mediana	31

SD- odchylenie standardowe.

Rycina 14. Struktura wieku w grupie osób zdrowych.



3.1.2.2. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której przeprowadzono badanie kapilaroskopowe.

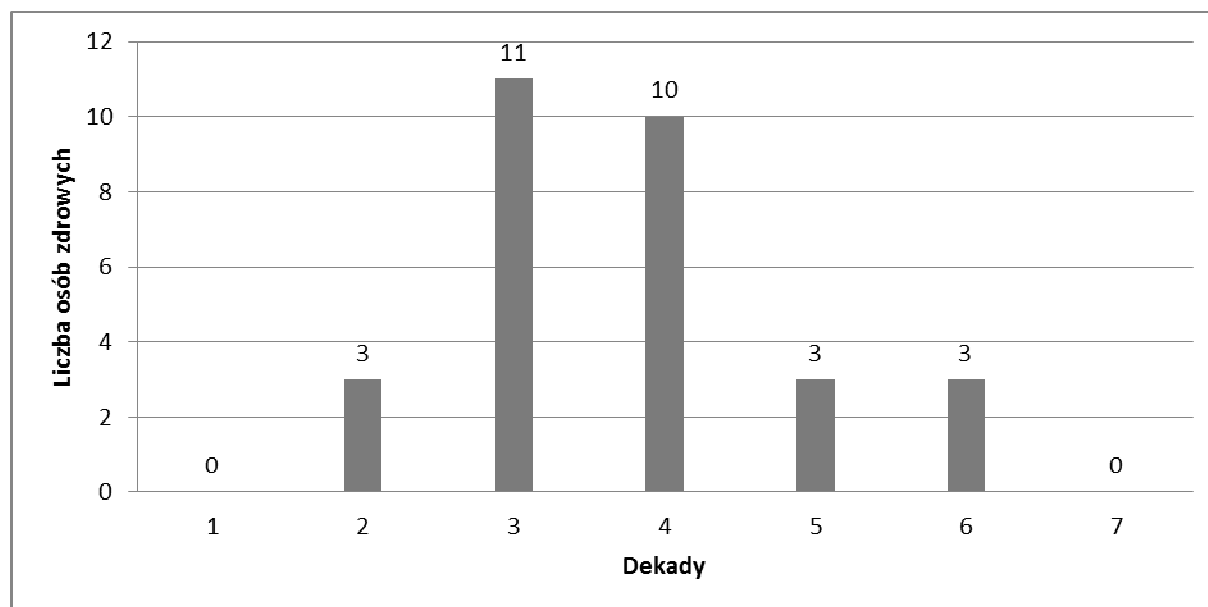
Badanie kapilaroskopowe wykonano u 30 osób zdrowych. W tej grupie kobiety stanowiły 47,0% (14 osób), a mężczyźni 53,0% (16 osób). Średni wiek u tych badanych wynosił $35,9 \pm 10,5$ lat. Najmłodsza osoba miała 25 lat, najstarsza 63 lat. Strukturę wieku przedstawiono na rycinie 15. Charakterystykę opisanej grupy przestawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Statystyka opisowa grupy zdrowej, u której przeprowadzano badanie kapilaroskopowe.

Osoby zdrowe		
Łącznie n/%		30/100%
Płeć n/%	kobiety	14/47,0%
	mężczyźni	16/53,0%
Wiek lata	średnia/ \pm SD	$35,9 \pm 10,5$
	minimalny	25
	maksymalny	63
	mediana	32,5

SD- odchylenie standardowe.

Rycina 15. Struktura wieku zdrowych ochotników, u których wykonano badanie kapilaroskopowe.

Kryteria wykluczenia:

Wykluczano osoby przyjmujące przez ostatnie 6 miesięcy leki naczyniowe (np.: antagonistów witaminy K, heparynę, aspirynę, tiklopidynę, klopidogrel, pentoksyfilinę, diosminę) z uwagi na fakt, że mogą one wpływać na wyniki badania kapilaroskopowego (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010), a także osoby które w wywiadzie zgłaszały uraz, odmrożenie lub poparzenie palców rąk. Z badań wykluczono również osoby palące tytoń, oraz nadużywające kofeiny i teiny, ze względu na możliwość wpływu na wynik wszystkich powyżej wymienionych badań (Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010).

3.1.2.3. Charakterystyka grupy kontrolnej, u której przeprowadzono badanie fotopletyzmo graficzne.

Do grupy zaliczono 50 osób zdrowych. Kobiety stanowiły 70,0% (35 osób), a mężczyźni 30,0% (15 osób). Średni wiek osób badanych wynosił $36,0 \pm 10,1$ lat. Najmłodsza osoba miała 21 lat,

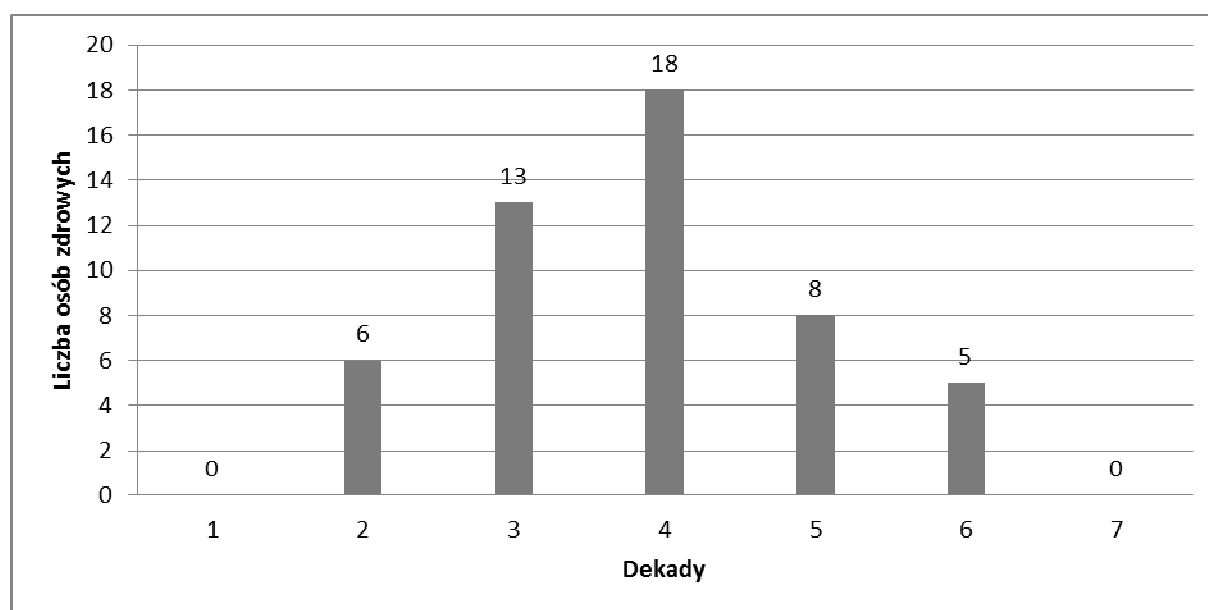
najstarsza 64 lat. Strukturę wieku w przedstawianej grupie przedstawia rycina 16. Charakterystykę opisanej grupy przestawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Statystyka opisowa grupy zdrowej, u której przeprowadzono badanie fotopletyzograficzne.

Osoby zdrowe		
Łącznie n/%		50/100%
Płeć n/%	kobiety	35/70,0%
	mężczyźni	15/30,0%
Wiek osób zdrowych lata	średnia/±SD	36,0/±10,1
	minimalny	21,0
	maksymalny	64,0
	mediana	34,0

SD- odchylenie standardowe.

Rycina 16. Struktura wieku w grupie osób zdrowych, których poddano badaniu fotopletyzograficznemu.



Kryteria wykluczenia.

Wykluczano osoby przyjmujące leki naczyniowe przez okres 6 miesięcy (np.: antagonistów witaminy K, heparynę, aspirynę, tiklopidynę, klopidogrel, pentoksyfilinę, diosminę) z uwagi na fakt, że mogą one wpływać na wyniki badania fotopletyzmograficznego (Schüler 1998), a także osoby, które zgłaszały w wywiadzie uraz, odmrożenie lub poparzenie kończyn górnych. Z badań wykluczono również osoby palące tytoń, oraz nadużywające kofeiny i teiny, ze względu na możliwość zafałszowania badań (Schüler 1998).

3.2. Metody.

3.2.1. Ocena stanu klinicznego chorych na łysienie plackowate.

Badanie przedmiotowe polegało na ocenie ognisk łysienia pod względem ich liczby, rozległości i lokalizacji. Poza tym dokładnie oglądano skórę okolic wyłysiałych i jej bezpośrednie sąsiedztwo. Badanie wykonano przy użyciu fotodermatoskopu Delta 20 Heine (Niemcy). Po miejscowej aplikacji na okolicę badaną olejku immersyjnego poszukiwano takich cech jak: naczynia poskręcane i drzewkowate, wzorec plastra miodu, żółte czopy rogowe, czarne kropki, włosy skrócone, ścieńczałe i wykrzyknikowate (Kamińska-Winciorek 2008).

Badanie przedmiotowe, poza oceną ognisk łysienia, obejmowało również ocenę płytek paznokciowych. Poszukiwano m. in. takich zmian jak objaw napałka, podłużne lub poprzeczne pobruzdowanie, szorstkość paznokci, bielactwo paznokci, wklęśnięcie płytki paznokciowej, oddzielanie się płytki paznokciowej, złuszczenie płytki paznokciowej i innych zmian strukturalnych (Burgdorf i wsp. 2010).

3.2.2. Ocena aktywności łysienia plackowatego.

Chorobę uznawano za aktywną kiedy w ciągu ostatnich 3. miesięcy pojawiło się nowe ognisko łysienia, lub miało miejsce powiększenie się już istniejących (Olsen i wsp. 2004).

3.2.3. Ocena stanu klinicznego chorych na łuszczycę pospolitą.

Wszyscy pacjenci chorzy na łuszczycę poddani zostali badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu, podczas którego dokonano oceny nasilenia procesu chorobowego z zastosowaniem wskaźnika PASI zaproponowanego przez Fredriksson'a i Pettersson'a (Fredriksson i Pettersson 1978).

3.2.4. Badanie immunoenzymatyczne ELISA.

Stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E, selektyny L i selektyny P oznaczone zostało w surowicy 144 osób; w tym u wszystkich chorych na łysienie plackowate, 40 osób zdrowych i 40 chorych na łuszczycę. Krew żylną pobrano od 64 chorych na łysienie plackowate (40 chorych na łysienie plackowate ograniczone i 24 na łysienie plackowate całkowite/uogólnione), 40 osób zdrowych i 40 chorych na łuszczycę. Krew pobierano na skrzep, w warunkach jałowych, w godzinach rannych, na czczo, z żyły odłokciowej do probówek-strzykawkę o pojemności 4,9 ml (*Monovette, Sarstedt*). Surowicę pozyskano poprzez odwirowanie uniwersalną wirówką (*Engelsdorf*). Do czasu wykonania badań przechowywano ją w temperaturze -20°C.

Badanie surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyny E, selektyny L i selektyny P metodą immunoenzymatyczną ELISA wykonano z wykorzystaniem gotowych zestawów R&D Systems (*Minneapolis, USA*): *Quantikine Human sE Immunoassay kit (R&D, USA)*, *Quantikine Human sL Immunoassay kit (R&D, USA)* oraz *Quantikine Human sP Immunoassay kit (R&D, USA)*. Do badań surowice rozcieńczano zgodnie z metodyką przedstawioną przez producenta, w przypadku selektyny E 10-krotnie, selektyny L 100-krotnie, a selektyny P 20-krotnie. Oznaczeń dokonano przy użyciu spektrofotometru EPOCH (Biokom). Intensywność reakcji barwnej oceniano przy długości fali 450nm z uwzględnieniem fali referencyjnej, dla selektyny E 540nm, a dla selektyny L i selektyny P 620nm. Sporządzono krzywe wzorcowe dla selektyny E, selektyny L i selektyny P. Na ich podstawie dokonano odczytu stężenia ocenianego parametru w surowicy osób badanych. Odczytane wartości z krzywej standardowej wymnożono przez właściwy współczynnik rozcieńczenia podany przez producenta. Wyniki ostateczne przedstawiono w ng/ml.

3.2.5. Badanie kapilaroskopowe.

Do badania użyto wideokapilaroskopu Nikon SMZ 800 o dużym polu widzenia i wysokiej jakości obrazu. Badano wały paznokciowe od II do V palca obu rąk (Bartosińska i Chodorowska 2009). Na siedem dni przed badaniem chorzy i osoby zdrowe proszeni byli o zmycie lakieru do paznokci, a na trzydzieści dni przed badaniem o niekorzystanie z zabiegu manicure bądź usuwania „skórek”. Około 20 minut przed badaniem osoba badana znajdowała się w ciepłym pomieszczeniu o stałej temperaturze od 20 do 24°C, celem uzyskania prawidłowej temperatury skóry palców. Badanie wykonywano w cichym i ciepłym pomieszczeniu, gdzie temperatura również wynosiła od 20 do 24°C. Badana osoba pozostawała w wygodnej pozycji siedzącej celem uniknięcia drżenia kończyny, a dłoń badana pozostawała na wysokości serca. W dniu badania osoby z grupy badanej i kontrolnej nie mogły spożywać ostrych pokarmów, gorących lub zimnych napojów. Po dokładnym oczyszczeniu wałów paznokciowych aplikowano olejek immersyjny. Światłowody ustawiano najczęściej pod kątem około 45°. Podczas badania unikano jakiegokolwiek ucisku na badany palec, gdyż mogłoby to spowodować zaburzenia przepływu krwi, fałszując ocenę kapilar. W tabeli 14 przedstawiono cechy oceniane w badaniu zmodyfikowane na cele pracy, a oparte o dane literaturowe (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010, Bartosińska i wsp. 2008, Bartosińska i wsp. 2010, Sander i wsp. 2010). Stosowano 40- krotne powiększenie. Oceny dokonywał zawsze ten sam badacz.

Za pętlę poszerzoną uznawano takie naczynie, którego cała grubość przekraczała minimum o 50% grubość pętli przeciętnie obserwowanych, natomiast o wyniku dodatnim przesądzała obecność minimum 5 naczyń poszerzonych minimum w 3 wałach paznokciowych. Megakapilary to naczynia o szerokości większej od 50 μm , a za wynik dodatni uznawano obecność nawet jednej megakapilary. Pętle poskręcane pojedyncze rozpoznawano wtedy kiedy mniej niż 5 kapilar tego typu lokalizowało się w 1 lub 2 wałach paznokciowych. Natomiast o obecności pętli poskręcanych licznych przesądzała ilość 5 i więcej tego typu naczyń w ponad 2 wałach paznokciowych (Bartosińska i wsp. 2010, Sander i wsp. 2010).

Tabela 14. Schemat oceny naczyń badania kapilaroskopowego przeprowadzanego u pacjentów chorych na AA i u zdrowych ochotników.

Cechy obrazu kapilaroskopowego		Wynik (tak/nie)
Nieprawidłowa grubość pętli	poszerzone*	
	megakapilary**	
Pętle poskręcane	pojedyncze***	
	liczne****	
Pętle kłębkowate		
Pętle rozgałęzione		
Wybroczyny		
Naczynia meandrowate		
Naczynia drzewkowate		
Naczynia dziwaczne		

*pętle poszerzone- kiedy cała grubość pętli przekracza o minimum 50% grubość pętli przeciętnie obserwowanych, za wynik dodatni uznawano obecność minimum 5 naczyń poszerzonych minimum w 3 wałach paznokciowych;
 **megakapilary- szerokość naczynia >50µm, za wynik dodatni uznawano obecność nawet 1 megakapilary;
 ***petle poskręcane pojedyncze- kiedy występuje mniej niż 5 kapilar tego typu w 1 lub 2 wałach paznokciowych;
 ****pętle poskręcane liczne- kiedy występuje ≥5 tego typu naczyń w ponad 2 wałach paznokciowych (Bartoszińska i wsp. 2010, Sander i wsp. 2010). Wyniki oceniono w skali 0-1, gdzie „0” oznaczało nie, a „1” tak; AA- łysienie plackowate.

Po dokładnej ocenie kapilaroskopowej, zastosowano autorską skalę oceny odchyleń w badaniu kapilaroskopowym chorych na AA. Na podstawie analizy tabeli chorych kwalifikowano do 4 grup:

- 0- bez zmian w obrazie kapilaroskopowym, stwierdzenie <5 naczyń o nieprawidłowej morfologii,
- 1- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym, stwierdzenie 5-14 naczyń o nieprawidłowej morfologii, brak megakapilar, pól awaskularnych i wybroczyn,
- 2- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym, stwierdzenie ≥15 naczyń o nieprawidłowej morfologii, brak megakapilar, pól awaskularnych i wybroczyn,
- 3- zmiany nasilone w obrazie kapilaroskopowym, stwierdzenie ≥15 naczyń o nieprawidłowej morfologii, obecne megakapilary i/lub pola awaskularne i/lub wybroczyny.

3.2.6. Badanie fotopletyzmo graficzne.

Do badania użyto fotopletyzmo grafu Rheoscreen Medis. Przed badaniem pacjent pozostawał przez 20 minut w ciepłym pomieszczeniu o stałej temperaturze 20-24°C celem aklimatyzacji. Po zajęciu miejsca przy aparaturze odczekiwano kolejne 5 minut celem wygaszenia reakcji naczyniowej, związanej z lokomocyjnym napięciem mięśni. Badanie wykonywano w pozycji siedzącej. Podczas badania osoba badana nic nie mówiła i nie poruszała się. Badano po kolei wszystkie palce obu rąk. Oceny dokonywał zawsze ten sam badacz.

Ocenię podlegał kształt krzywej fotopletyzmo graficznej w zakresie każdego badanego palca według instrukcji załączonych przez producenta. Wyróżniono trzy rodzaje krzywej fotopletyzmo graficznej: (1) prawidłową, (2) świadczącą o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii) i (3) obrazującą znaczne zaburzenia przepływu (Schüler 1998).

W niniejszej pracy użyto autorskiej skali służącej do oceny nasilenia zmian w badaniu fotopletyzmo graficznym chorych na AA. Na podstawie liczby palców, w których stwierdzono nieprawidłowy kształt krzywej fotopletyzmo graficznej chorych kwalifikowano do 4 grup:

- 0- brak zmian: prawidłowy obraz krzywej fotopletyzmo graficznej w każdym palcu,
- 1- niewielkie natężenie zmian: nieprawidłowa krzywa fotopletyzmo graficzna w zakresie 1-3 palców,
- 2- średnie natężenie zmian: zmiany w obrazie krzywej fotopletyzmo graficznej w zakresie 4-5 palców,
- 3- duże natężenie zmian: nieprawidłowa krzywa fotopletyzmo graficzna w ≥ 5 palców.

3.3. Analiza statystyczna.

Analizowane parametry mierzalne takie jak wartości stężeń selektyn, wiek pacjentów, czas trwania choroby opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym. Sprawdzone zgodność wyżej wymienionych parametrów z rozkładem normalnym testem *Shapiro-Wilka*. Do porównania grup, gdy potwierdzono w każdej z nich zgodność z rozkładem normalnym i wariancje były

homogeniczne, zastosowano test t-Studenta dla zmiennych niezależnych. Homogeniczność wariacji badano testem *Levena* lub testem *Welcha* gdy wariacje były heterogeniczne. Gdy nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny *Manna-Whitneya*. Wyznaczono współczynnik korelacji nieparametrycznej *Spearmana* badający zależność PASI poszczególnymi selektynami. Do zbadania zależności między parametrami kategorialnymi takimi jak zmiany paznokciowe, inne choroby autoimmunologiczne, wywiad rodzinny w kierunku AA, czas trwania choroby, leczenie miejscowe a poszczególnymi grupami zastosowano test Chi2 z poprawką Yatesa lub test dokładny Fishera. W stosowanych testach przyjęto poziom istotności $p=0,05$. Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system), v9 oraz Analyse-it for Microsoft Excel v2.20.

4. WYNIKI.

4.1. Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na łysienie plackowate.

Wiek zachorowania na łysienie plackowate wahał się od 1 do 60,5 roku życia. Średnia wieku zachorowania na AA wynosiła 24,3 lat ($\pm 16,5$). Średni czas trwania AA w całej grupie wynosił 6 lat ($\pm 8,6$), w zakresie od 3 miesięcy do 40 lat. Wiek zachorowania na AAC wynosił 30,8 lat ($\pm 18,2$) a na AT/AU 17,8 lat ($\pm 14,9$). Tabela 15 przedstawia dane z badania podmiotowego i przedmiotowego chorych na AA.

Tabela 15. Badanie podmiotowe i przedmiotowe populacji chorych na AA.

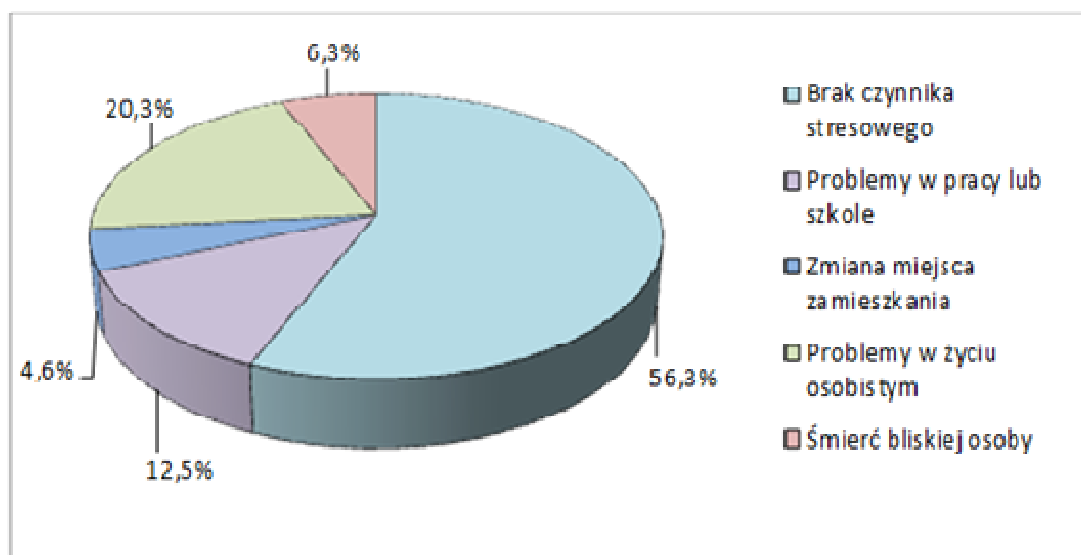
Wiek zachorowania na AA (lata)	średnia \pm SD	24,3 \pm 16,5
	mediana	21
	minimalny	1
	maksymalny	60,5
Czas trwania choroby (lata)	średnia \pm SD	6 lat \pm 8,6
AA aktywna (n/%)		30/47%
Współwystępowanie zmian paznokciowych (n/%)		32/50%
Rodzinne występowanie AA (n/%)		18/28,1%
Współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych (n/%)		28/43,8%
Wpływ stresu na początek choroby (n/%)		28/43,8%

AA- łysienie plackowate; SD- odchylenie standardowe.

Wpływ stresu na początek choroby podawało 28 osób (43,8%) (tabela 15). Z tego problemy w życiu osobistym zgłaszało 13 osób (20,3%), 8 chorych (12,5%) niepowodzenia w pracy lub w szkole, śmierć bliskiej osoby podawało 4 badanych (6,3%), a u 3 (4,6%) zgłaszanym czynnikiem była zmiana miejsca zamieszkania. W 56,3% przypadków (36 chorych) nie podawano czynnika prowokującego

pojawienie się choroby w tym również stresu (rycina 17). Osoby podające stres w wywiadzie nie zgłaszały innych domniemanych przyczyn.

Rycina 17. Wpływ stresu na początek AA w grupie badanej.

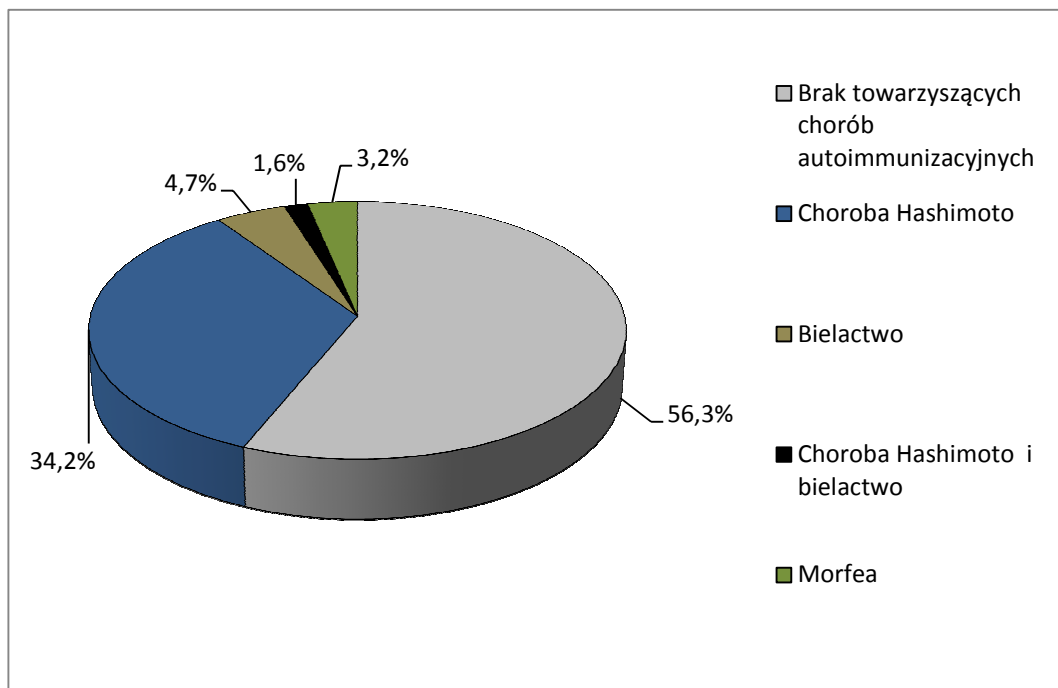


AA- łysienie plackowate.

U 18 osób (28,1%) stwierdzono rodzinne występowanie AA, z czego u 12 osób (18,8%) wśród krewnych pierwszego stopnia, a u 6 osób (9,4%) drugiego stopnia.

Wśród pacjentów objętych badaniem współistnienie chorób autoimmunizacyjnych odnotowano u 28 osób (43,8%); wśród nich u 22 osób (34,2%) odnotowano autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy Hashimoto, u trzech bielactwo (4,7%), u jednej osoby współistnienie autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy i bielactwa (1,6%) i u dwóch osób morfeę (3,2%) (rycina 18).

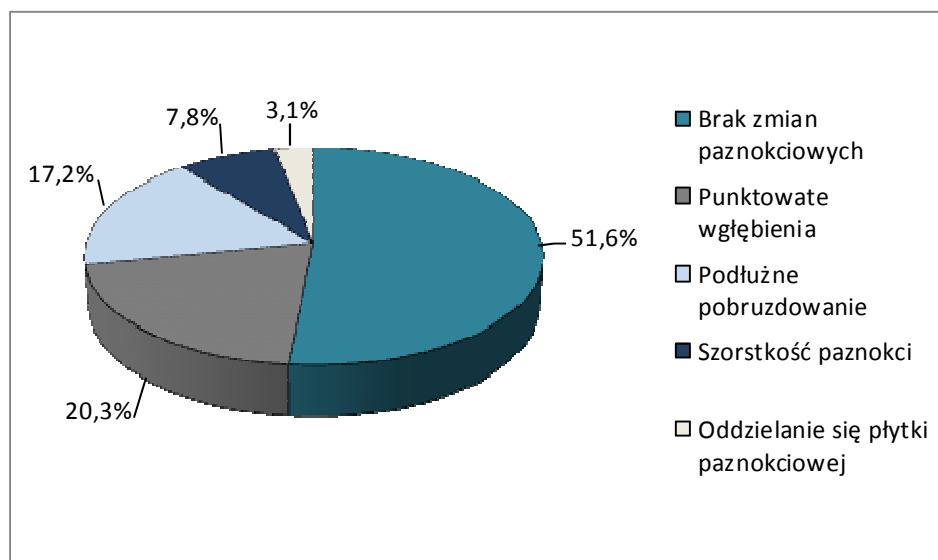
Rycina 18. Współtowarzyszące choroby autoimmunizacyjne u chorych na AA.



AA- łysienie plackowate.

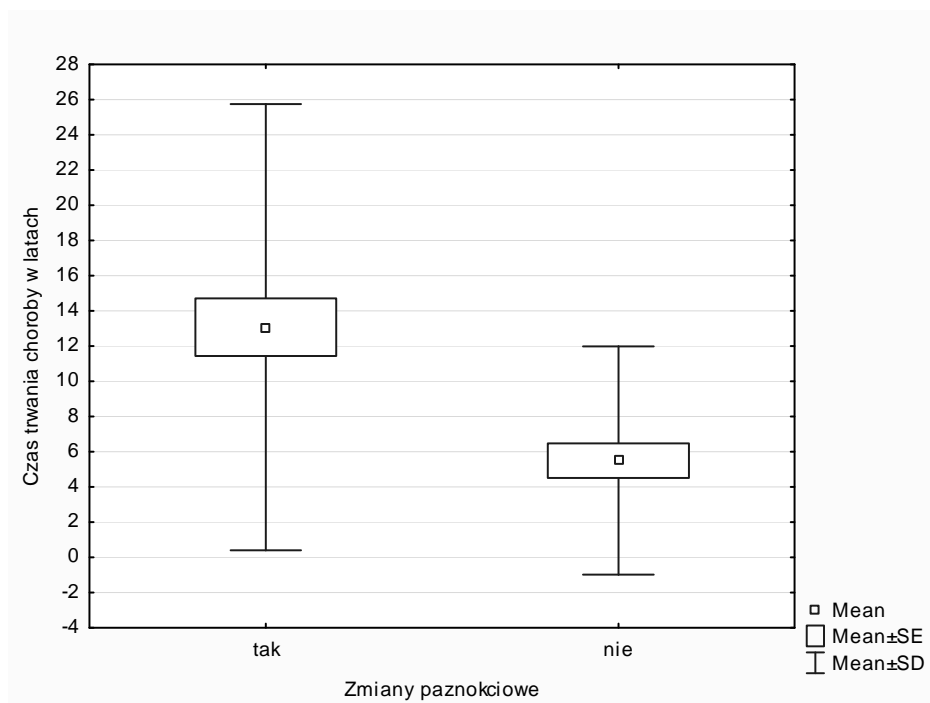
Zmiany w obrębie płytek paznokciowych stwierdzono u 31 chorych na AA (48,4%), z tego w podgrupie AAC u 13 chorych (20,3%) i u 18 chorych na AT/AU (28,1%). Najczęściej spotykanymi były punktowate wgłębienia u 13 osób (20,3%) oraz podłużne pobruzdowanie u 12 osób (17,2%), rzadziej natomiast szorstkość paznokci, którą obserwowano u 5 osób (7,8%) i oddzielanie się płytki paznokciowej u 2 osób (3,1%) (rycina 19). U chorych na AA z długim wywiadem chorobowym zmiany paznokciowe występowały istotnie częściej w porównaniu do pozostałych chorych na AA ze zdrowymi paznokciami ($p=0,0003$) (rycina 20).

Rycina 19. Zmiany paznokciowe u chorych na AA.



AA- łysienie plackowate.

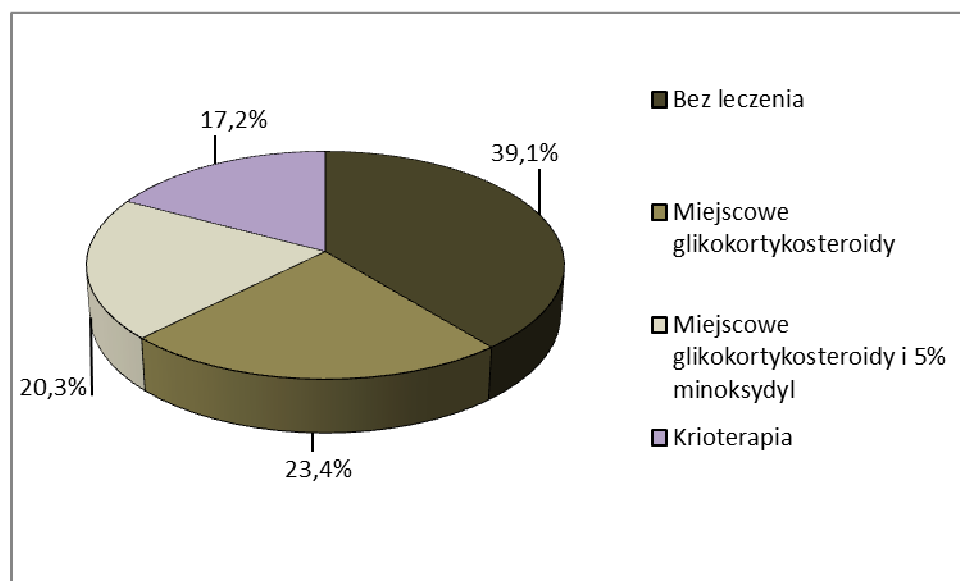
Rycina 20. Zależność pomiędzy obecnością zmian paznokciowych a czasem trwania AA.



AA- łysienie plackowate; Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*).

Dwudziestu pięciu chorych (39,1%) pozostawało bez leczenia (brak leczenia przez ostatnie 6 miesięcy), a u 39 chorych (60,9%) stosowano leczenie miejscowe. Z tego 15 chorych (23,4%) leczono miejscowo glikokortykosteroidami, z kolei 13 (20,3%) stosowało miejscowo glikokortykosteroidy wraz z 5% minoksydylem, natomiast 11 osób (17,2%) leczone było metodą kriomasażu (rycina 21).

Rycina 21. Leczenie zewnętrzne u chorych na AA.



AA- łysienie plackowate.

4.2. Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na łuszczycę.

W badanej populacji grupy kontrolnej chorych na łuszczycę średnia wartość PASI wynosiła $22,3 \pm 18,2$. W grupie tej dominowali chorzy o dużym nasileniu choroby (50,0%). Chorzy o umiarkowanym nasileniu stanowili 37,0%, a o niewielkim nasileniu choroby 13%. Najniższa uzyskana wartość PASI wynosiła 0,6, a najwyższa 57,4 (mediana 18,8). Średni czas trwania choroby wynosił 14,2 lat ($\pm 12,7$), najkrótszy 0,5 roku, a najdłuższy 60 lat. Średni wiek zachorowania na łuszczycę wynosił 32,7 lat ($\pm 16,8$), wiek zachorowania minimalny 4 lata, a maksymalny 76 lat. Łuszczyca występowała rodzinie u 16 chorych (40,0%). Zmiany paznokciowe obserwowano

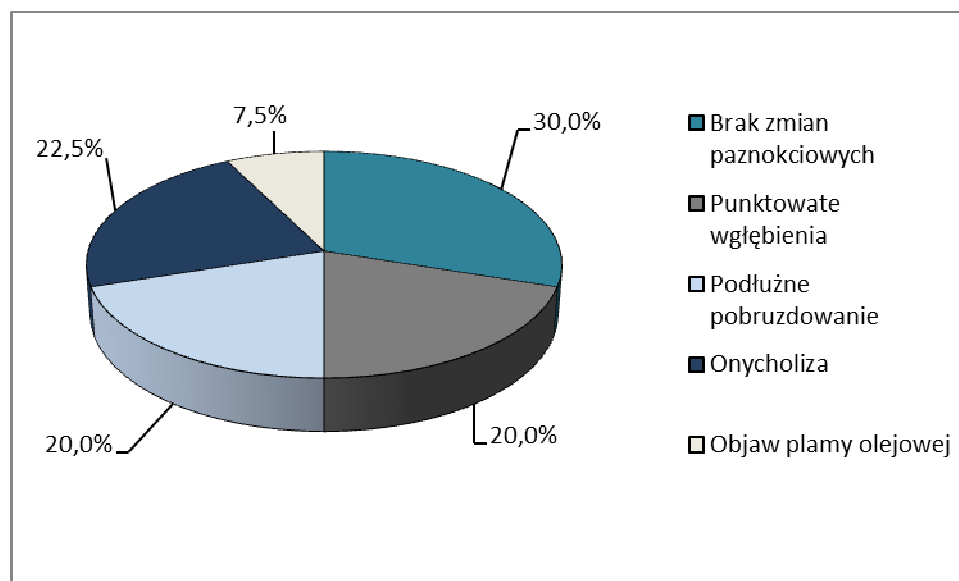
u 28 chorych (70,0%), z czego większość stanowiła onycholiza (9 chorych, 22,5%), punktowate wgłębienia (8 chorych, 20,0%) i podłużne pobruzdowanie (8 chorych, 20,0%). Rzadziej stwierdzano plamy olejowe (3 chorych, 7,5%) (rycina 22). Tabela 16 przedstawia dane z badania podmiotowego i przedmiotowego chorych na łuszczycę.

Tabela 16. Badanie podmiotowe i przedmiotowe chorych na łuszczycę.

Nasilenie choroby (PASI)	średnia/±SD	22,3 /±18,2
	mediana	18,8
	minimalna wartość	0,6
	maksymalna wartość	57,4
Długość trwania choroby (lata)	średnia/±SD	14,2/±12,7
	minimalny	0,5
	maksymalny	60
Wiek zachorowania (lata)	średnia	32,7/±16,8
	minimalny	4
	maksymalny	76
Występowanie rodzinne łuszczycy (n/%)		16/40,0%
Zmiany paznokciowe (n/%)		28/70,0%

SD- odchylenie standardowe; PASI- wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy (*Psoriasis Area and Severity Index*).

Rycina 22. Zmiany paznokciowe u chorych na łuszczycę.



4.3. Wyniki oznaczeń surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyn w badanych grupach oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyn pomiędzy badanymi grupami.

4.3.1. Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny E pomiędzy badanymi grupami.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy w całej grupie badanej wynosiło $39,1 \pm 17,5$ ng/ml (tabela 17). Z kolei średnie stężenie selektyny E przy uwzględnieniu ciężkości schorzenia wynosiło dla AAC $33,5 \pm 13,9$ ng/ml, podczas gdy dla AT/AU $48,3 \pm 19,1$ ng/ml. W grupie osób zdrowych średnie stężenie selektyny E wynosiło $27,7 \pm 12,1$ ng/ml (tabela 17). Statystycznie wyższe stężenia selektyny E stwierdzono zarówno w całej grupie AA w porównaniu z grupą osób zdrowych ($p=0,0003$) jak i w grupie chorych na AAC ($p=0,0327$) i AT/AU ($p=0,0001$) w porównaniu z osobami zdrowymi (tabela 18) (ryciny 23, 24, 25). Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej

formy selektyny E pomiędzy grupą chorych na AAC i AT/AU wykazało również istotne statystycznie różnice ($p=0,0011$) (tabela 18) (rycina 26).

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy chorych na łuszczycę wynosiło $50,5 \pm 31,5$ ng/ml (tabela 17). Porównanie surowiczego stężenia pomiędzy grupą chorych na łuszczycę, a osobami zdrowymi wykazało istotnie statystycznie różnice ($p=0,0003$) (tabela 18) (rycina 27). Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny E pomiędzy grupą chorych na łuszczycę, a grupą chorych na AA ($p=0,1066$) i AT/AU ($p=0,5791$), niemniej odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy chorymi na łuszczycę, a grupą chorych na AAC ($p=0,0068$) (tabela 18) (rycina 28).

Średnie surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na aktywną fazę AA wynosiło $48,0 \pm 17,5$ ng/ml, z kolei w fazie nieaktywnej $31,2 \pm 13,4$ ng/ml (tabela 19). W grupie chorych na AA leczonych miejscowo średnie stężenie selektyny E wynosiło $36,2 \pm 18,8$ ng/ml, natomiast w pozostałej grupie chorych na AA nieleczonych miejscowo $43,6 \pm 14,5$ (tabela 19). W grupie chorych na AA z dodatnim wywiadem w kierunku innych chorób autoimmunizacyjnych średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E wynosiło $40,9 \pm 19,5$ ng/ml, a w przypadku braku współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych $37,7 \pm 16,1$ ng/ml (tabela 19). U chorych na AA, u których członkowie rodziny również cierpieli na AA średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E wynosiło $46,5 \pm 18,1$ ng/ml, natomiast w pozostałej grupie chorych na AA z ujemnym wywiadem $36,1 \pm 16,6$ ng/ml (tabela 19).

Statystycznie wyższe stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy chorych na AA w fazie aktywnej stwierdzono w porównaniu z chorymi na AA w fazie nieaktywnej ($p<0,0001$) (tabela 20) (rycina 29). Odnotowano również znamienne wyższe średnie stężenie selektyny E w grupie chorych na AA nieleczonych miejscowo w porównaniu z grupą chorych na AA gdzie stosowano leczenie miejscowe ($p=0,0152$) (tabela 20) (rycina 30). Czas trwania schorzenia nie wpływał na stężenie surowicze selektyny E w populacji chorych na AA ($p=0,0725$). Statystycznie wyższe stężenia selektyny E stwierdzono natomiast w surowicy chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AA ($p=0,0206$) (tabela 20) (rycina 31). Porównanie surowiczego stężenia selektyny E pomiędzy grupą chorych na AA z towarzyszącymi innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, a chorymi na AA bez towarzyszących chorób autoimmunizacyjnych nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,6586$) (tabela 20).

Tabela 17. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w grupie chorych na AA, łuszczycę i w grupie osób zdrowych.

Grupa badanych		n	Selektyna E (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA	AA (ogółem)	64	39,1 ± 17,5
	AAC	40	33,5 ± 13,9
	AT/AU	24	48,3 ± 19,1
Łuszczycza		40	50,5 ± 31,5
Osoby zdrowe		40	27,7 ± 12,1

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe;

Tabela 18. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy badanymi populacjami.

Badane populacje	p
AA/zdrowi	0,0003*
AAC/zdrowi	0,0327*
AT AU/zdrowi	0,0001*
AAC/ AT/AU	0,0011*
Łuszczycza/zdrowi	0,0003*
AA/Łuszczycza	0,1066
AAC/Łuszczycza	0,0068*
AT/AU/ Łuszczycza	0,5791

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe;

*różnica istotna statystycznie.

Tabela 19. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna E (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA aktywna	30	48,0 ± 17,5
AA nieaktywna	34	31,2 ± 13,4
AA leczona miejscowo	39	36,2 ± 18,8
AA nieleczona miejscowo	25	43,6 ± 14,5
Współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych	27	40,9 ± 19,5
Brak współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych	37	37,7 ± 16,1
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA	18	46,5 ± 18,1
(-) wywiad rodzinny w kierunku AA	46	36,1 ± 16,6

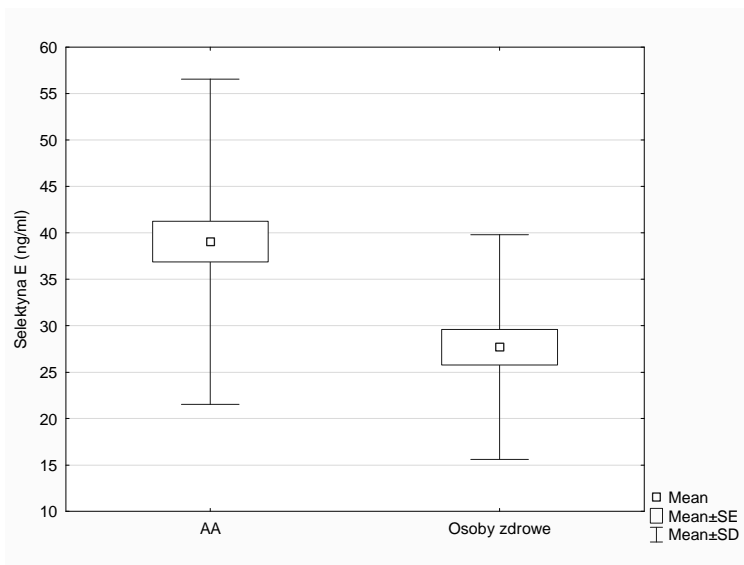
AA- łysienie plackowate; (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na łysienie plackowate w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na łysienie plackowate przez ostatnie 6 miesięcy; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 20. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	p
AA aktywna/ AA nieaktywna	<0,0001*
AA leczona miejscowo/ AA nieleczona miejscowo	0,0152*
współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych/ brak współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych	0,6586
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA/(-) wywiad rodzinny w kierunku AA	0,0206*

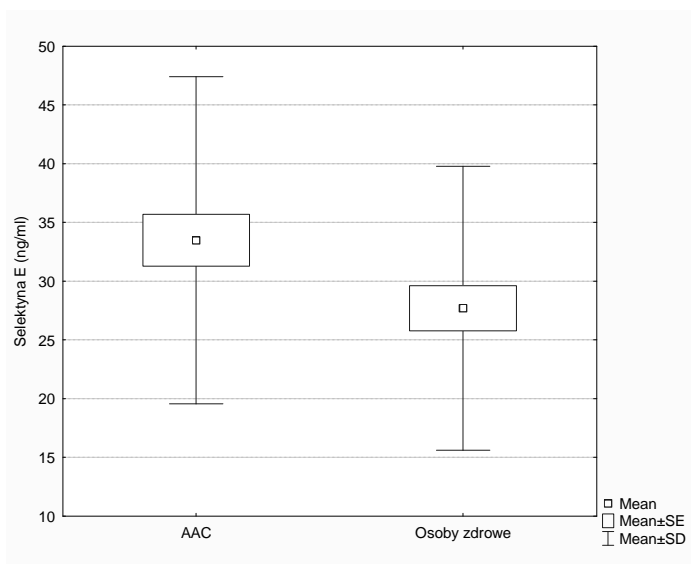
AA- łysienie plackowate; AA (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na łysienie plackowate w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na łysienie plackowate przez ostatnie 6 miesięcy; *różnica istotna statystycznie; SD- odchylenie standardowe.

Rycina 23. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy grupą chorych na AA i zdrową grupą kontrolną.



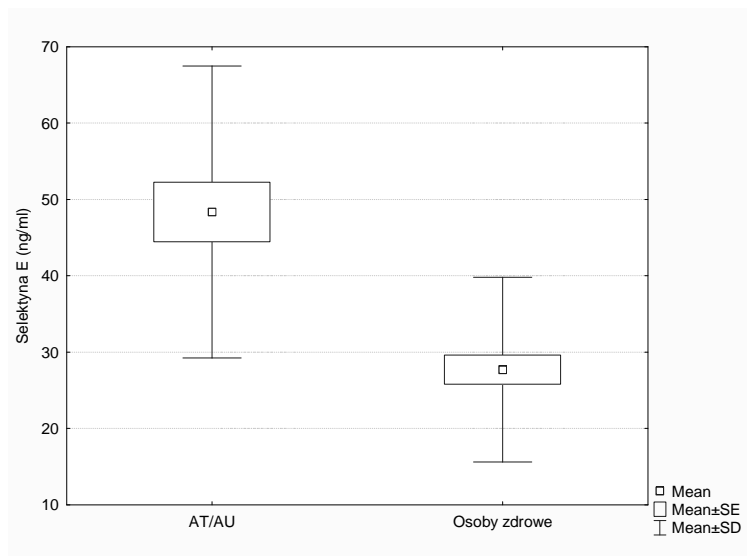
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- łysienie plackowate.

Rycina 24. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy grupą chorych na AAC i zdrową grupą kontrolną.



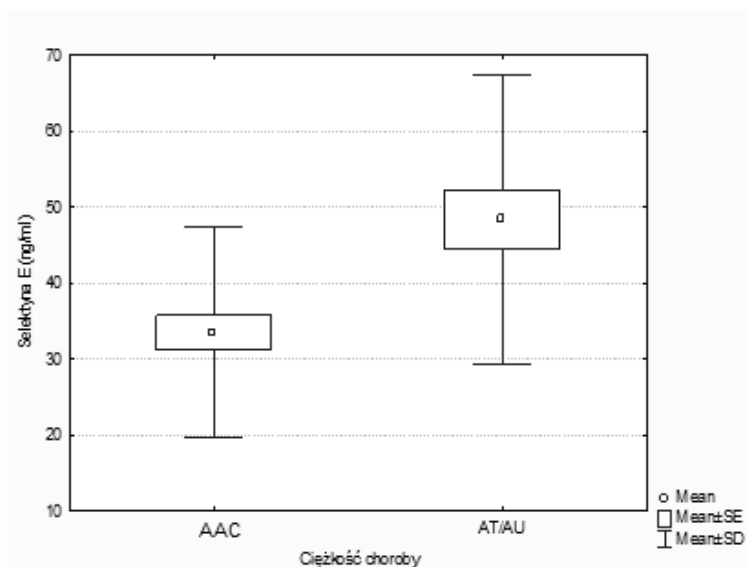
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AAC- łysienie plackowate ograniczone.

Rycina 25. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy grupą chorych na AT/AU i zdrową grupą kontrolną.



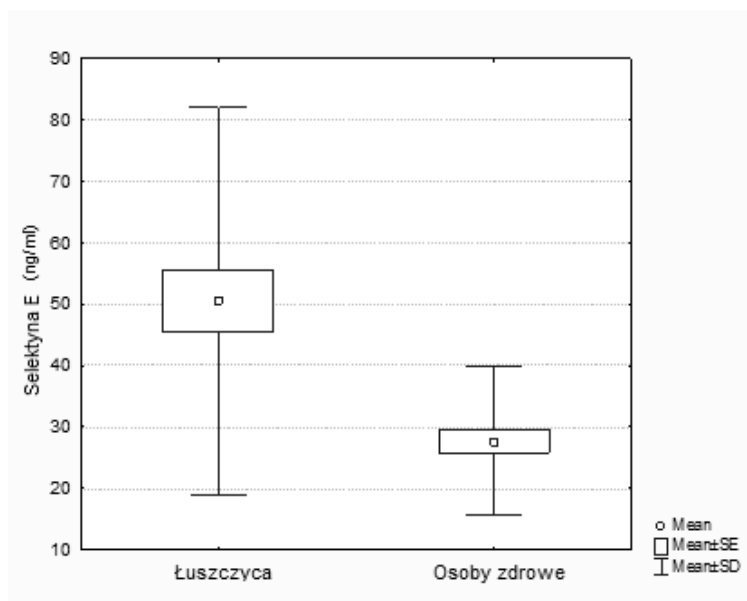
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*); AT/AU- tysienie całkowite/uogólnione.

Rycina 26. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy grupą chorych na AAC a AT/AU.



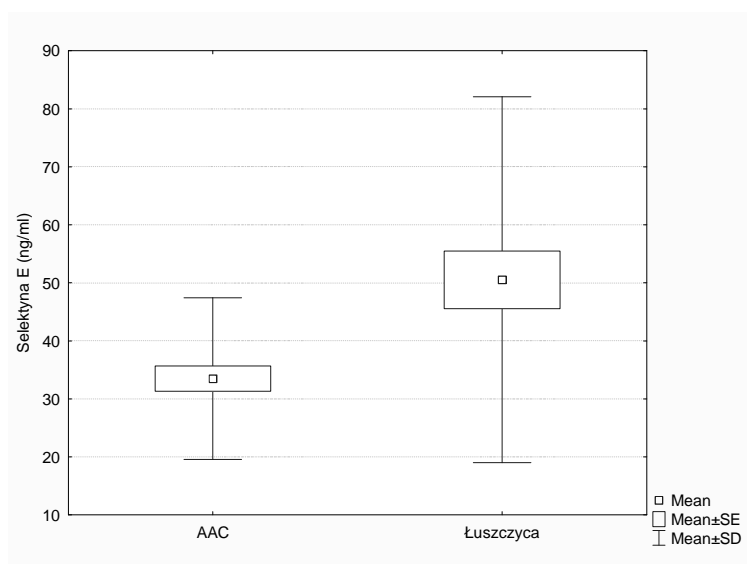
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*); AAC- tysienie plackowate ograniczone; AT/AU- tysienie całkowite/uogólnione.

Rycina 27. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy grupą kontrolną chorych na łuszczycę i grupą osób zdrowych.



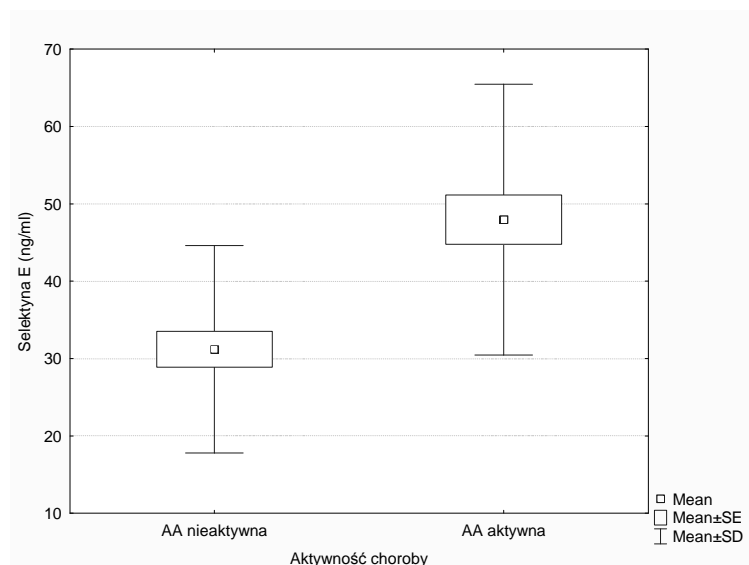
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*).

Rycina 28. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy chorymi na AAC i grupą kontrolną chorych na łuszczycę.



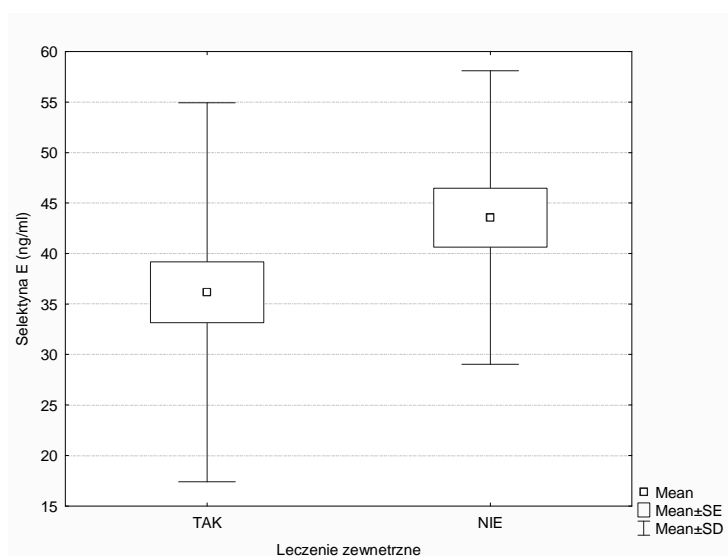
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AAC- łysienie plackowate ograniczone.

Rycina 29. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na aktywne i nieaktywne AA.



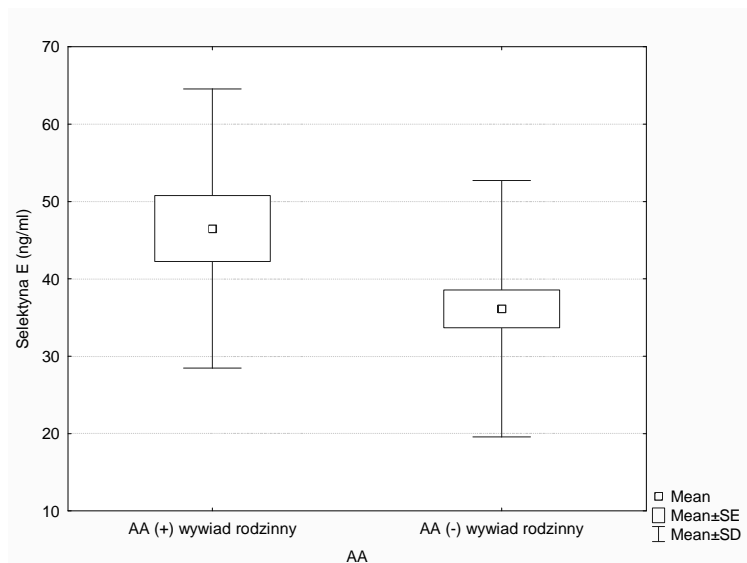
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- łysienie plackowate.

Rycina 30. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na AA leczonych zewnętrznie i chorych na AA nieleczonych.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- łysienie plackowate.

Rycina 31. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na AA z dodatnim i ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku AA.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- łysienie plackowate.

4.3.2. Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny L pomiędzy badanymi grupami.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy całej grupie badanej wynosiło $1676,9 \pm 624,1$ ng/ml (tabela 21). Z kolei średnie stężenie selektyny L przy uwzględnieniu ciężkości schorzenia wynosiło dla AAC $1488,8 \pm 426,1$ ng/ml, podczas gdy dla AT/AU $1990,3 \pm 771,3$ ng/ml (tabela 21). W grupie osób zdrowych średnie stężenie selektyny L wynosiło $1424,6 \pm 765,8$ ng/ml (tabela 21).

Statystycznie wyższe stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L stwierdzono zarówno w grupie chorych na AA w porównaniu z osobami zdrowymi ($p=0,0026$) jak i w grupie chorych na AT/AU ($p=0,0005$) w porównaniu z osobami zdrowymi (tabela 22) (rycina 32, 33). Natomiast porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy grupą chorych na AAC i osobami zdrowymi nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,0543$) (tabela 22). Statystycznie wyższe

stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L stwierdzono w surowicy chorych na AT/AU w porównaniu do chorych na AAC ($p=0,0063$) (tabela 22) (rycina 34).

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy chorych na łuszczycę wynosiło $1465,6 \pm 662,1$ ng/ml (tabela 21). Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy grupą chorych na łuszczycę a osobami zdrowymi nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,5768$) (tabela 22). Odnotowano statystycznie istotne różnice w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na łuszczycę, a grupą chorych na AA ($p=0,0022$) i AT/AU ($p=0,0019$), natomiast nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy chorymi na łuszczycę, a grupą chorych na AAC ($p=0,2542$) (tabela 22) (rycina 35, 36).

Średnie surowicze rozpuszczalnej formy stężenie selektyny L u chorych na aktywną fazę AA wynosiło $1771,3 \pm 637,4$ ng/ml, z kolei w fazie nieaktywnej $1593,6 \pm 609,4$ ng/ml (tabela 23). W grupie chorych na AA leczonych miejscowo średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L wynosiło $1671,2 \pm 617,8$ ng/ml, natomiast u pozostałej grupy chorych na AA nieleczonych miejscowo mieściło się w granicy $1685,7 \pm 646,6$ ng/ml (tabela 23). W grupie chorych na AA z dodatnim wywiadem w kierunku innych chorób autoimmunizacyjnych średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L wynosiło $1688,3 \pm 668,7$ ng/ml, a w przypadku braku współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych $1668,5 \pm 598,8$ ng/ml (tabela 23). U chorych na AA, u których członkowie rodziny również cierpieli na AA średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L wynosiło $1842,8 \pm 584,3$ ng/ml, natomiast w pozostałej grupie chorych na AA z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku AA wynosiło $1612,0 \pm 633,3$ ng/ml (tabela 23).

Odnotowano wyższe średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy chorych na AA w fazie aktywnej w porównaniu z grupą chorych na AA w fazie nieaktywnej, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p=0,1577$) (tabela 24). Nie stwierdzono także statystycznie znamiennych różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny L pomiędzy chorymi na AA leczonymi i nieleczonymi miejscowo ($p=0,9725$) (tabela 24). Analizując wpływ długości trwania AA na stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L nie wykazano istotnych korelacji ($p=0,7239$) (tabela 24). Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy chorymi na AA z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AA, a chorymi na AA z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku AA ($p=0,1068$) (tabela 24). Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AA z towarzyszącymi innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, a chorymi bez towarzyszących chorób autoimmunizacyjnych nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,7923$) (tabela 24).

Tabela 21. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w grupie chorych na AA, łuszczycę i w grupie osób zdrowych.

Grupa badanych		n	Selektyna L (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA	AA (ogółem)	64	1676,9 ± 624,1
	AAC	40	1488,8 ± 426,1
	AT/AU	24	1990,3 ± 771,3
Łuszczycza		40	1465,6 ± 662,1
Osoby zdrowe		40	1424,6 ± 765,8

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 22. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy badanymi grupami.

Badane populacje	p
AA/zdrowi	0,0026*
AAC/zdrowi	0,0543
AT AU/zdrowi	0,0005*
AAC/AT AU	0,0063*
Łuszczycza/zdrowi	0,5768
AA/Łuszczycza	0,0022*
AAC/Łuszczycza	0,2542
AT AU/Łuszczycza	0,0019*

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; *różnica istotna statystycznie.

Tabela 23. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna L (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA aktywna	30	1771,3 ± 637,4
AA nieaktywna	34	1593,6 ± 609,4
AA leczona miejscowo	39	1671,2 ± 617,8
AA nieleczona miejscowo	25	1685,7 ± 646,6
Współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych	27	1688,3 ± 668,7
Brak współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych	37	1668,5 ± 598,8
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA	18	1842,8 ± 584,3
(-) wywiad rodzinny w kierunku AA	46	1612,0 ± 633,3

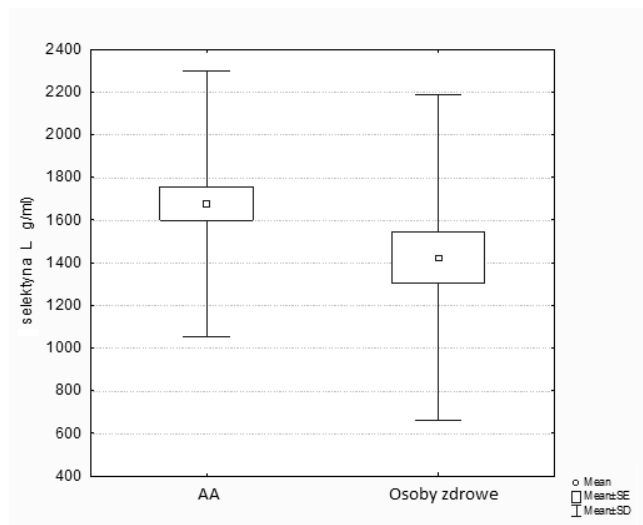
AA- łysienie plackowate; (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na AA w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na AA przez ostatnie 6 miesięcy; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 24. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	p
AA aktywna/ AA nieaktywna	0,1577
AA leczona miejscowo/ AA nieleczona miejscowo	0,9725
współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych/ brak współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych	0,7923
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA/ (-) wywiad rodzinny w kierunku AA	0,1068

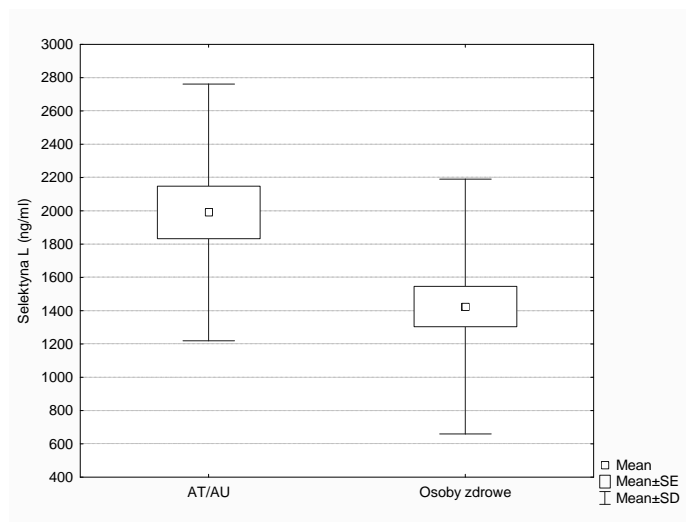
AA- łysienie plackowate; (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na AA w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na AA przez ostatnie 6 miesięcy; p- poziom istotności statystycznej.

Rycina 32. Porównanie surowiczego stężenia selektyny L pomiędzy grupą chorych na AA i zdrową grupą kontrolną.



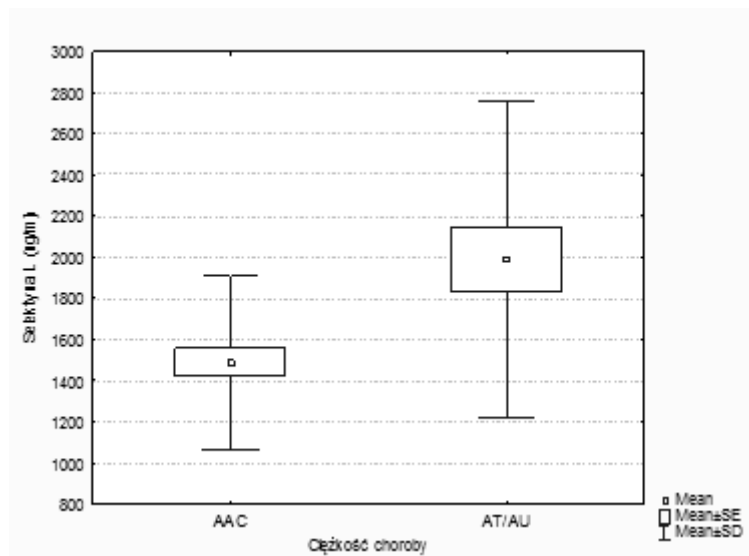
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- tysienie plackowate.

Rycina 33. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy grupą chorych na AT/AU i zdrową grupą kontrolną.



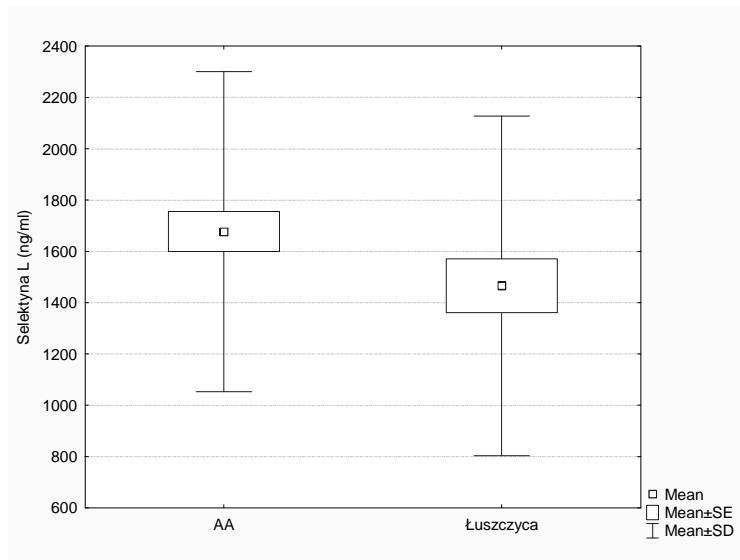
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AT/AU- tysiienie całkowite/uogólnione.

Rycina 34. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy grupą chorych na AAC i AT/AU.



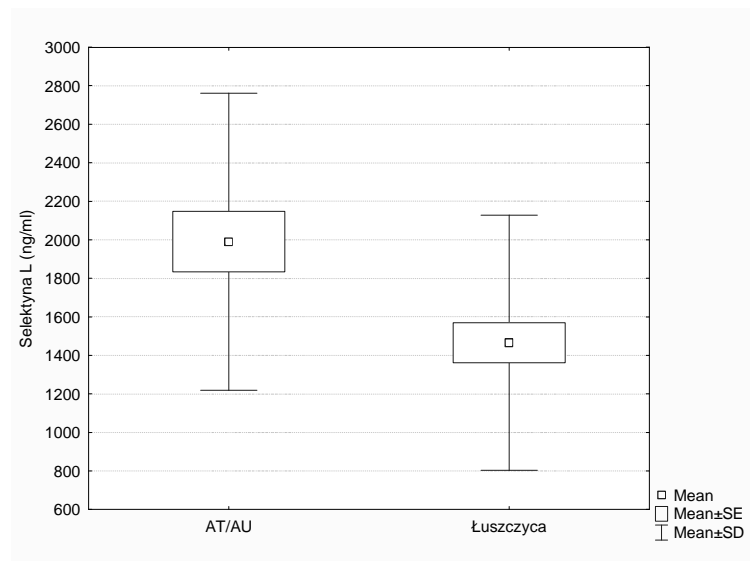
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*); AAC- tysienie plackowate ograniczone; AT/AU- tysienie całkowite/uogólnione.

Rycina 35. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AA i grupą kontrolną chorych na łuszczycę.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- tysienie plackowate.

Rycina 36. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AT/AU i grupą kontrolną chorych na łuszczycę.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*); AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione.

4.3.3. Wyniki oznaczeń stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy krwi grup badanych oraz wyniki oceny różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyny P pomiędzy badanymi grupami.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy w całej grupie chorych na AA wynosiło $96,4 \pm 44,8$ ng/ml (tabela 25). Z kolei średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P przy uwzględnieniu ciężkości schorzenia wynosiło dla AAC $101,7 \pm 50,5$ ng/ml, podczas gdy dla AT/AU $87,5 \pm 32,3$ ng/ml (tabela 25). W grupie osób zdrowych średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P wynosiło $77,6 \pm 20,8$ ng/ml (tabela 25).

Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupą chorych na AA i osobami zdrowymi wykazało istotne statystycznie różnice ($p=0,0275$), podobnie jak porównanie grupy chorych na AAC i osób zdrowych ($p=0,0153$) (tabela 26) (rycina 37, 38). Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy

selektyny P pomiędzy chorymi na AT/AU i osobami zdrowymi ($p=0,1842$) (tabela 26). Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupą chorych na AAC i AT/AU nie wykazało istotnych statystycznie różnic ($p=0,2865$) (tabela 26).

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy chorych na łuszczycę wynosiło $96,4 \pm 45,1$ ng/ml (tabela 25). Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupą chorych na łuszczycę, a osobami zdrowymi wykazało istotnie statystycznie różnice ($p=0,0428$) (tabela 26) (rycina 39). Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupą chorych na łuszczycę, a chorymi na AA ($p=0,9840$), AAC ($p=0,6101$) i AT/AU ($p=0,4054$) (tabela 26).

Średnie surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P u chorych na aktywną fazę AA wynosiło $88,3 \pm 34,8$ ng/ml, z kolei w fazie nieaktywnej wynosiło $103,6 \pm 51,5$ ng/ml (tabela 27). W grupie chorych na AA leczonych miejscowo średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P wynosiło $97,5 \pm 49,3$ ng/ml, natomiast u pozostałej części chorych na AA nieleczonych miejscowo $94,6 \pm 37,6$ ng/ml (tabela 27). W grupie chorych na AA z dodatnim wywiadem w kierunku innych chorób autoimmunizacyjnych średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P wynosiło $96,7 \pm 55,1$ ng/ml, a w przypadku braku współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych $96,1 \pm 36,3$ ng/ml (tabela 27). U chorych na AA, u których członkowie rodziny również cierpieli na AA średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P wynosiło $93,9 \pm 30,0$ ng/ml, natomiast u pozostałej grupy chorych na AA z ujemnym wywiadem w kierunku AA pozostawało na poziomie $97,4 \pm 49,7$ ng/ml (tabela 27).

Porównując surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupą chorych na AA w fazie aktywnej w porównaniu do chorych na AA w fazie nieaktywnej nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy tymi zmiennymi ($p=0,2670$) (tabela 28). Nie odnotowano statystycznie różnic w surowiczym stężeniu rozpuszczalnej formy selektyny P w grupie chorych na AA nieleczonych miejscowo w porównaniu z grupą chorych na AA leczonych miejscowo ($p=0,9451$) (tabela 28). Analizując wpływ długości trwania AA na stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P nie wykazano istotnych różnic w obrębie całej grupy ($p=0,9517$) (tabela 28). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy w surowicy chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AA względem chorych na AA z ujemnym wywiadem rodzinnym ($p=0,7823$), a także pomiędzy grupą chorych na AA z towarzyszącymi innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, a chorymi na AA bez towarzyszących chorób autoimmunizacyjnych ($p=0,5680$) (tabela 28).

Tabela 25. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w grupie chorych na AA, łuszczycę i w grupie osób zdrowych.

Grupa badanych		n	Selektyna P (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA	AA (ogółem)	64	96,4 ± 44,8
	AAC	40	101,7 ± 50,5
	AT/AU	24	87,5 ± 32,3
Łuszczycza		40	96,4 ± 45,1
Osoby zdrowe		40	77,6 ± 20,8

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 26. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy badanymi grupami.

Badane populacje	p
AA/zdrowi	0,0275*
AAC/zdrowi	0,0153*
AT AU/zdrowi	0,1842
AAC/AT AU	0,2865
Łuszczycza/zdrowi	0,0428*
AA/Łuszczycza	0,9840
AAC/Łuszczycza	0,6101
AT AU/Łuszczycza	0,4054

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; *różnica istotna statystycznie; p- poziom istotności statystycznej.

Tabela 27. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna P (ng/ml) średnie stężenie ± SD
AA aktywna	30	88,3 ± 34,9
AA nieaktywna	34	103,6 ± 51,5
AA leczona miejscowo	39	97,5 ± 49,3
AA nieleczona miejscowo	25	94,6 ± 37,6
Współwystępowanie innych chorób autoimmunizacyjnych	27	96,7 ± 55,1
Brak współwystępowania innych chorób autoimmunizacyjnych	37	96,1 ± 36,3
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA	18	93,9 ± 30,0
(-) wywiad rodzinny w kierunku AA	46	97,4 ± 49,7

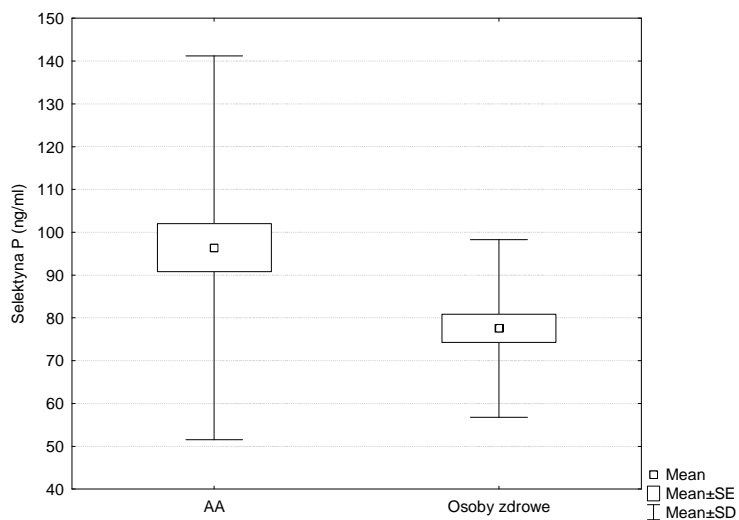
AA- łysienie plackowate; (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na AA w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na AA przez ostatnie 6 miesięcy; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 28. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w populacji chorych na AA.

Populacja chorych na AA	p
AA aktywna/ AA nieaktywna	0,2670
AA leczona miejscowo/ AA nieleczona miejscowo	0,9451
Współwystępowanie innych chorób autoimmunologicznych/ brak współwystępowania innych chorób autoimmunologicznych	0,5680
(+) wywiad rodzinny w kierunku AA/ (-) wywiad rodzinny w kierunku AA	0,7823

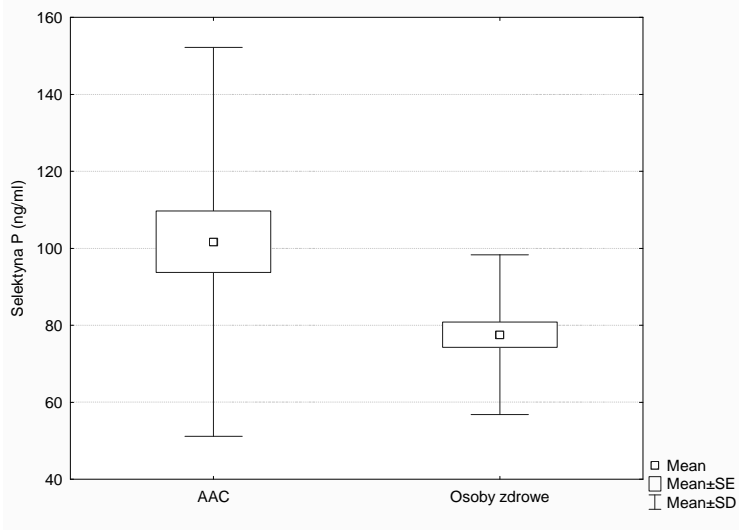
AA- łysienie plackowate; (+) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; (-) wywiad rodzinny w kierunku AA- osoby chore na łysienie plackowate z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku łysienia plackowatego; AA leczona miejscowo- stosowane leczenie miejscowe u chorych na AA w ciągu ostatnich 6 miesięcy; AA nieleczona miejscowo- brak leczenia miejscowego u chorych na AA przez ostatnie 6 miesięcy; p- poziom istotności statystycznej.

Rycina 37. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy chorymi na AA i zdrową grupą kontrolną.



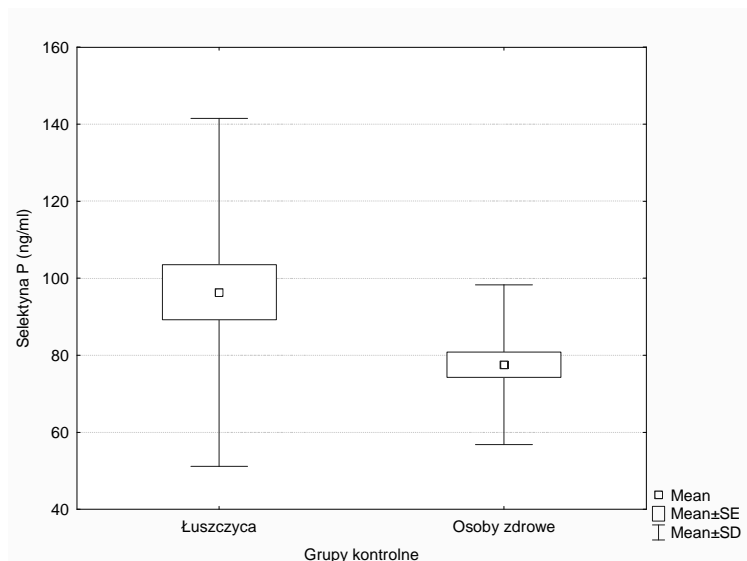
Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AA- tysienie plackowate.

Rycina 38. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy chorymi na AAC i zdrową grupą kontrolną.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*), AAC- tysienie plackowate ograniczone.

Rycina 39. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy grupami kontrolnymi.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*).

4.3.4. Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi oraz stężeniem rozpuszczalnych form selektyn w surowicy krwi chorych na łuszczycę.

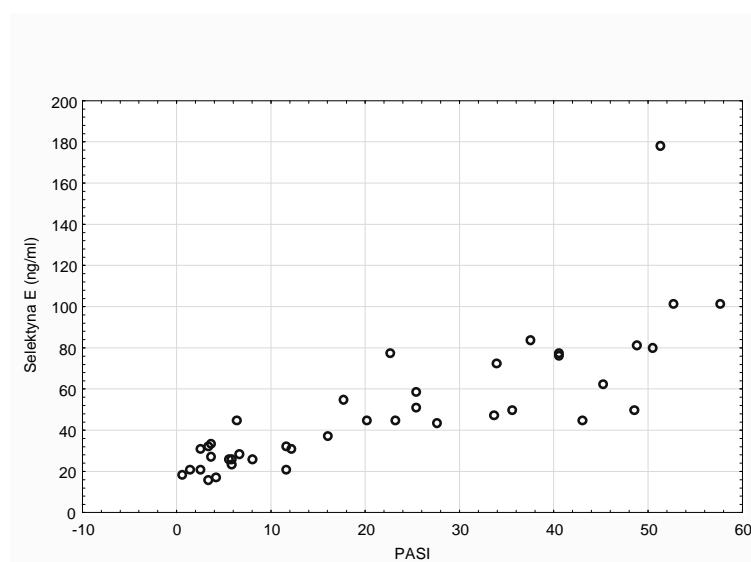
Stwierdzono istotne statystycznie zależności pomiędzy stężeniem rozpuszczalnych form kolejno selektyny E i selektyny L, a stanem klinicznym (według PASI) w grupie chorych na łuszczycę. Odpowiednio dla selektyny E $R=0,885$ przy $p<0,0001$ i dla selektyny L $R=-0,376$ przy $p=0,0169$ (tabela 29) (rycina 40, 41). Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E rośnie wraz z ciężkością łuszczycy, natomiast stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L maleje wraz z natężeniem procesu chorobowego w grupie chorych na łuszczycę. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem w surowicy rozpuszczalnej formy selektyny P, a stanem klinicznym chorych na łuszczycę ($p=0,5226$) (tabela 29).

Tabela 29. Zależność pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn i stanem klinicznym w grupie chorych na łuszczycę.

Para zmiennych	R	p
Selektyna E (ng/ml) & PASI	0,885	<0,0001*
Selektyna L (ng/ml) & PASI	-0,376	0,0169*
Selektyna P (ng/ml) & PASI	0,104	0,5226

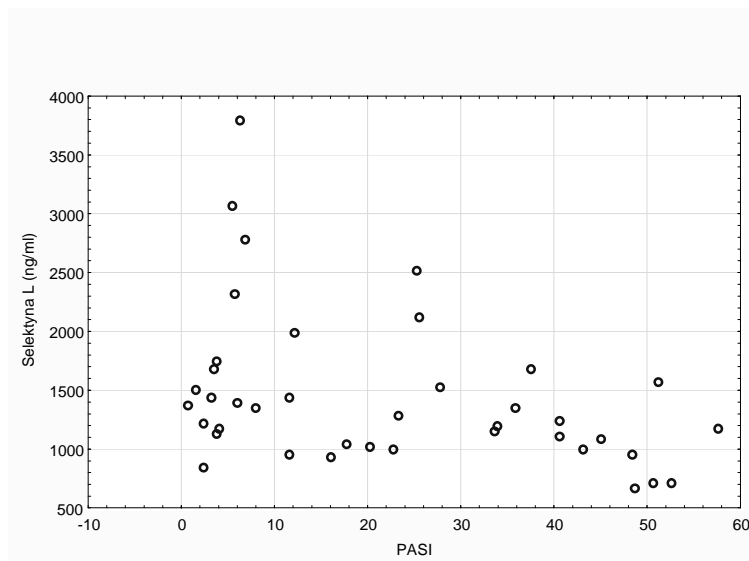
PASI- wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy (*Psoriasis Area Severity Index*); p- poziom istotności statystycznej; *różnica istotna statystycznie; R- współczynnik korelacji.

Rycina 40. Dodatnia korelacja pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny E i wskaźnikiem PASI w grupie chorych na łuszczycę pospolitą.



PASI- wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy (*Psoriasis Area Severity Index*).

Rycina 41. Ujemna korelacja pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny L i wskaźnikiem PASI w grupie chorych na łuszczycę pospolitą.



PASI- wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy (*Psoriasis Area Severity Index*).

4.4. Wyniki zależności pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.

4.4.1. Wyniki zależności pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny E a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi wynosiło $45,6 \pm 18,5$ ng/ml, a u chorych na AA bez zaburzeń w obrębie płytki paznokciowej $39,2 \pm 17,6$ (tabela 30). Z kolei średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi z uwzględnieniem ciężkości AA wynosiło dla AAC $39,2 \pm 13,1$ ng/ml a dla AT/AU $50,1 \pm 20,5$ ng/ml (tabela 30). W grupie chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny E nie różniło się statystycznie względem chorych na AA,

u których nie obserwowaliśmy zmian paznokciowych (tabela 31). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy chorymi na AAC ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AT/AU ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi ($p=0,1019$) (tabela 31).

Tabela 30. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w populacji chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna E (ng/ml) średnie stężenie \pm SD
Chorzy na AA ze zmianami paznokciowymi	32	45,6 \pm 18,5
Chorzy na AAC ze zmianami paznokciowymi	13	39,2 \pm 13,1
Chorzy na AT/AU ze zmianami paznokciowymi	19	50,1 \pm 20,5
Chorzy na AA bez zmian paznokciowych	31	41,2 \pm 17,6

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 31. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	p
AA ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/AA bez zmian paznokciowych	0,07
AAC ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/ AT/AU ze współistnieniem zmian paznokciowych	0,1019

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; p- poziom istotności statystycznej.

4.4.2. Wyniki zależności pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny L a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi wynosiło $1817,1 \pm 759,6$ ng/ml, a u chorych na AA bez odchyień paznokciowych $1682,2 \pm 632,3$ (tabela 32). Z kolei średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L u chorych ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi z uwzględnieniem ciężkości AA wynosiło dla AAC $1478,6 \pm 524,0$ ng/ml a dla AT/AU $2048,6 \pm 819,3$ ng/ml (tabela 32). W grupie chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny L było statystycznie wyższe w porównaniu z chorymi na AA bez towarzyszących zmian paznokciowych ($p=0,0039$) (tabela 33) (rycina 42). Stwierdzono również statystycznie istotne różnice w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AAC ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AT/AU ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi ($p=0,0347$) (tabela 33) (rycina 43).

Tabela 32. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w populacji chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna L (ng/ml)
		średnie stężenie \pm SD
Chorzy na AA ze zmianami paznokciowymi	32	$1817,1 \pm 759,6$
Chorzy na AAC ze zmianami paznokciowymi	13	$1478,6 \pm 524,0$
Chorzy na AT/AU ze zmianami paznokciowymi	19	$2048,6 \pm 819,3$
Chorzy na AA bez zmian paznokciowych	31	$1682,2 \pm 632,3$

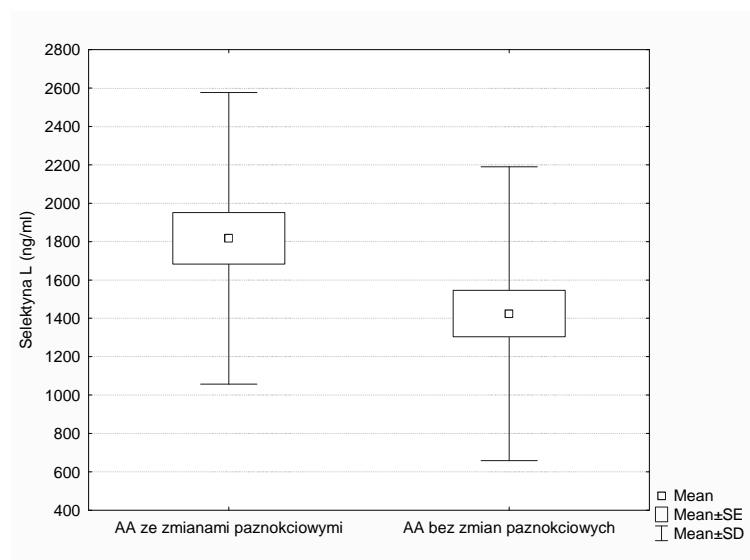
AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 33. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L w populacji chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	p
AA ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/ AA bez zmian paznokciowych	0,0039*
AAC ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/AT AU ze współistnieniem zmian paznokciowych	0,0347*

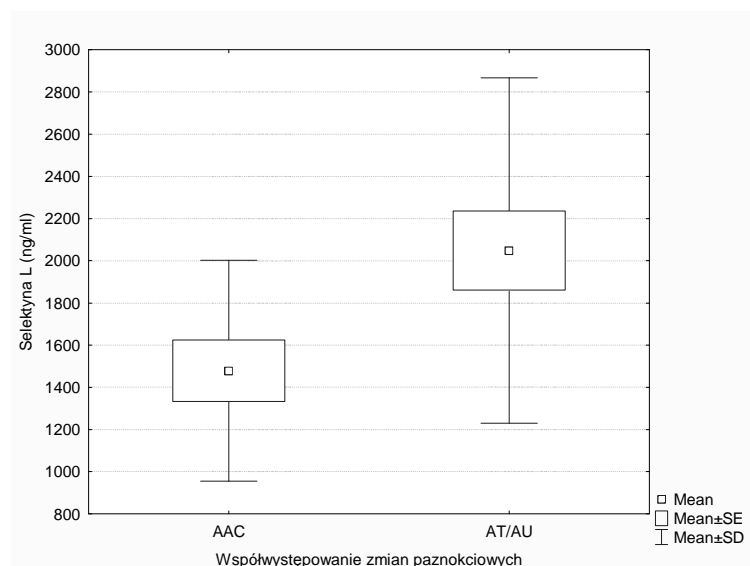
AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; p- poziom istotności statystycznej.

Rycina 42. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AA, u których nie stwierdzono obecności anomalii paznokciowych.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (statistical error), SD- odchylenie standardowe (standard deviation); AA- łysienie plackowate.

Rycina 43. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L pomiędzy chorymi na AAC ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AT/AU ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.



Mean- średnia; SE- błąd statystyczny (*statistical error*), SD- odchylenie standardowe (*standard deviation*); AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione.

4.4.3. Wyniki zależności pomiędzy surowiczym stężeniem rozpuszczalnej formy selektyny P a obecnością zmian paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.

Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi wynosiło $90,5 \pm 36,1$ ng/ml, a u chorych na AA z prawidłowymi płytkami paznokciowymi $92,9 \pm 34,9$ (tabela 34). Z kolei średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P u chorych ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi z uwzględnieniem ciężkości AA wynosiło dla AAC $91,5 \pm 40,9$ ng/ml a dla AT/AU $89,8 \pm 33,6$ ng/ml (tabela 34). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P pomiędzy chorymi na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AA bez anomalii paznokciowych ($p= 0,0774$) (tabela 35). Również nie obserwowano różnic w stężeniu surowiczym rozpuszczalnej formy selektyny P u chorych na AT/AU ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi a chorymi na AAC ze współistnieniem zmian paznokciowych ($p= 0,8987$) (tabela 35).

Tabela 34. Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w populacji chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	n	Selektyna P (ng/ml) średnie stężenie ± SD
Chorzy na AA ze zmianami paznokciowymi	32	90,5 ± 36,1
Chorzy na AAC ze zmianami paznokciowymi	13	91,5 ± 40,9
Chorzy na AT/AU ze zmianami paznokciowymi	19	89,8 ± 33,6
Chorzy na AA bez zmian paznokciowych	31	92,9 ± 34,9

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; SD- odchylenie standardowe.

Tabela 35. Porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w populacji chorych na AA ze współistniejącymi zmianami paznokciowymi.

Populacja chorych na AA	p
AA ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/AA bez zmian paznokciowych	0,0774
AAC ze współwystępowaniem zmian paznokciowych/AT AU ze współistnieniem zmian paznokciowych	0,8987

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; p- poziom istotności statystycznej.

4.5. Wyniki oceny kapilaroskopowej naczyń wałów paznokciowych u chorych na łysienie plackowate oraz zależność pomiędzy oceną kapilaroskopową a surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.

4.5.1. Wyniki oceny kapilaroskopowej wałów paznokciowych u chorych na łysienie plackowate.

Badanie kapilaroskopowe wykonano u 63 chorych na AA, ponieważ u jednej osoby z tej grupy nie dokonano oceny naczyń ze względu na brak współpracy (3- letnie dziecko).

Ze wszystkich obrazów kapilaroskopowych u chorych na AA najczęściej obserwowano pętle poskręcane, bo u 36 chorych na AA, następnie u 15 pacjentów stwierdzono naczynia powiększone, u 9 osób jednoczesne występowanie naczyń powiększonych i megakapilar, u 2 chorych obserwowano wybroczyny krwotoczne, a u 1 osoby stwierdzono obecność 1 pola awaskularnego (rycina 44, 45, 46, 47, 48, 49).

Na podstawie powyższych obserwacji u 14,3% chorych (9 osób) obraz kapilaroskopowy oceniono jako prawidłowy („0”), u 44,4% chorych (28 osób) oceniono na zmiany łagodne („1”), z kolei u 22,2% (14 osób) stwierdzono zmiany średnionasilone („2”). Natomiast zmiany nasilone („3”) w obrazie kapilaroskopowym obserwowano u 19,1% (12 osób). Tabela 36 i rycina 50 przedstawiają zbiorcze zestawienie wyników oceny kapilaroskopowej u wszystkich chorych na AA.

U 15,0% chorych na AAC (6 osób) obraz kapilaroskopowy oceniono na prawidłowy („0”), u 37,5% chorych (15 osób) stwierdzono zmiany łagodne („1”), z kolei u 17,50% (7 osób) obserwowano zmiany średnionasilone („2”). Natomiast zmiany nasilone („3”) w obrazie kapilaroskopowym wykazano u 30,0% tej grupy (12 osób). Rycina 51 przedstawia wyniki obrazów kapilaroskopowych u chorych na AAC.

Jedynie u 13,1% chorych na AT/AU (3 osoby) obraz kapilaroskopowy oceniono na prawidłowy („0”), u 56,5% chorych (13 osób) stwierdzono zmiany łagodne („1”), z kolei u 30,4% (7 osób) zdiagnozowano zmiany średnionasilone („2”). Natomiast u nikogo z tej grupy nie obserwowano zmian nasilonych w obrazie kapilaroskopowym („3”). Rycina 52 przedstawia wyniki obrazów kapilaroskopowych u chorych na AT/AU.

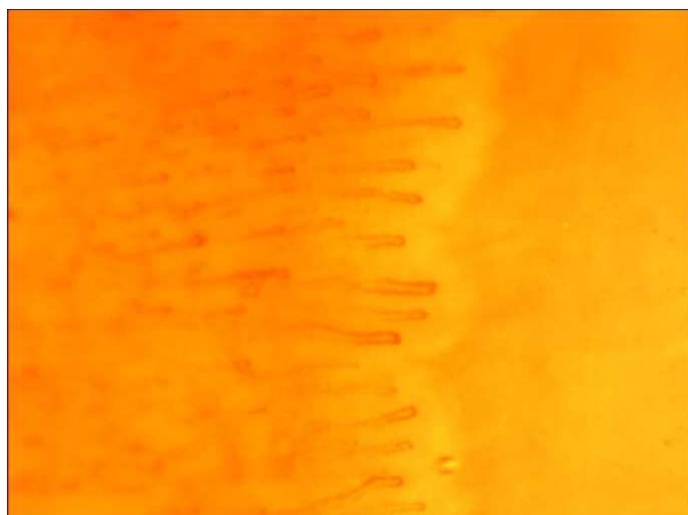
W populacji 30 zdrowych ochotników u 70,0% (21 osób) obraz kapilaroskopowy oceniono na prawidłowy („0”), a u 30,0% (9 osób) obserwowano zmiany łagodne („1”) (rycina 53). W całej populacji zdrowej nie stwierdzono zmian średnionasilonych („2”) i zmian nasilonych („3”). Z obserwowanych nieprawidłowości naczyniowych zanotowano pojedyncze pętle poskręcane lub naczynia poszerzone. Natomiast nie obserwowano megakapilar, pól awaskularnych, wybroczyn krwotocznych i innych. Tabela 36 przedstawia zbiorcze zestawienie wyników kapilaroskopii we wszystkich grupach badanych.

Tabela 36. Wyniki badania kapilaroskopowego we wszystkich grupach badanych.

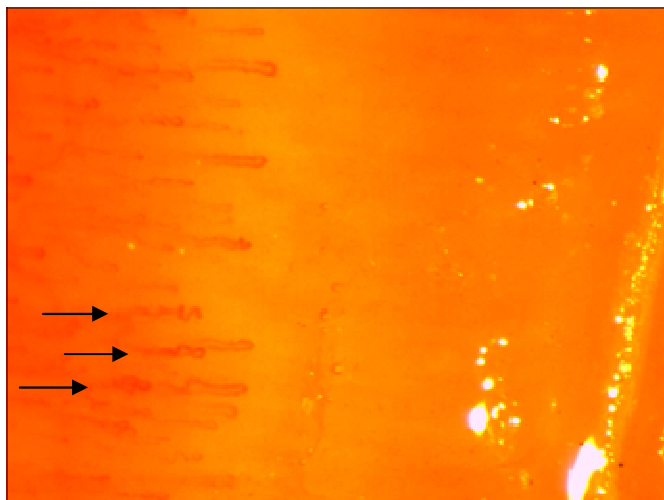
Grupy badane	Wynik badania kapilaroskopowego (n/%)			
	0	1	2	3
AA (n=63)	9/14,3%	28/44,4%	14/22,2%	12/19,1%
AAC (n=40)	6/15,0%	15/37,5%	7/17,5%	12/3%
AT/AU (n=23)	3/13,1%	13/56,5%	7/30,4%	0/0%
Zdrowi ochotnicy (n=30)	21/70,0%	9/30,0%	0/0%	0/0%

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione; „0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym; „2”- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym; „3”- zmiany nasilone w obrazie kapilaroskopowym.

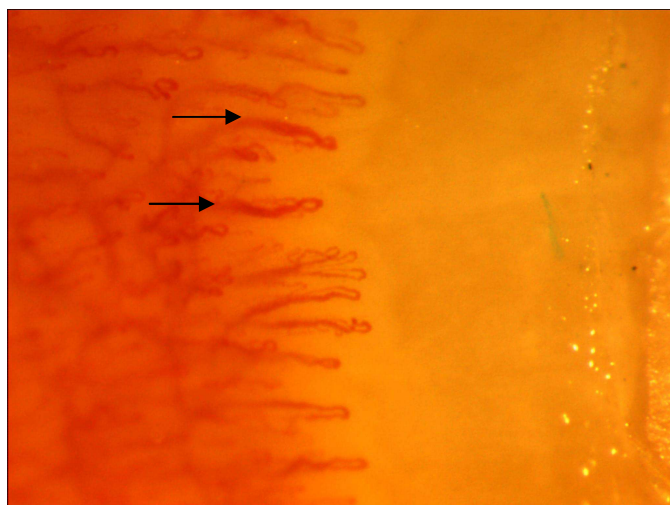
Rycina 44. Obraz kapilaroskopowy prawidłowy.



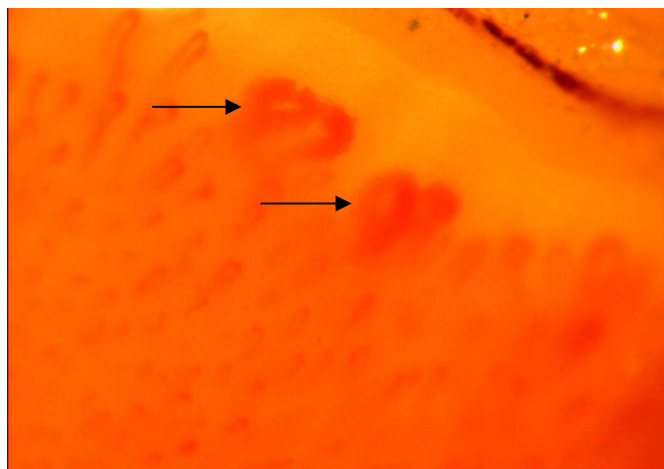
Rycina 45. Naczynia poskręcane.



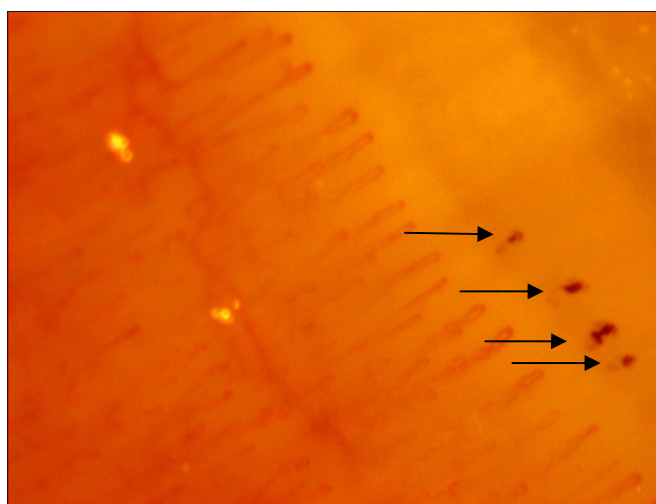
Rycina 46. Naczynia powiększone.



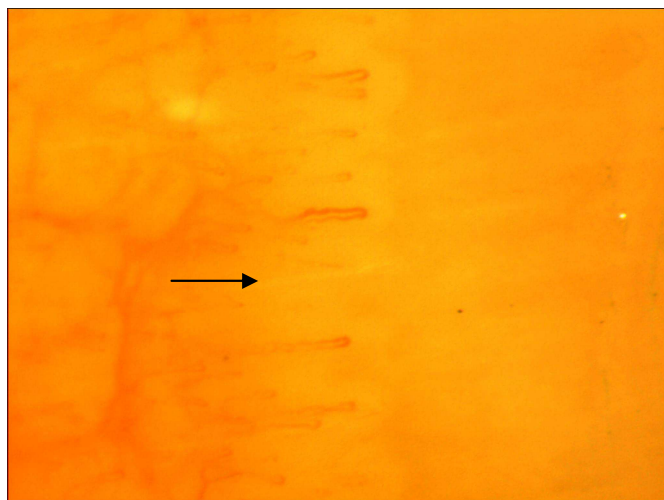
Rycina 47. Megakapilary.



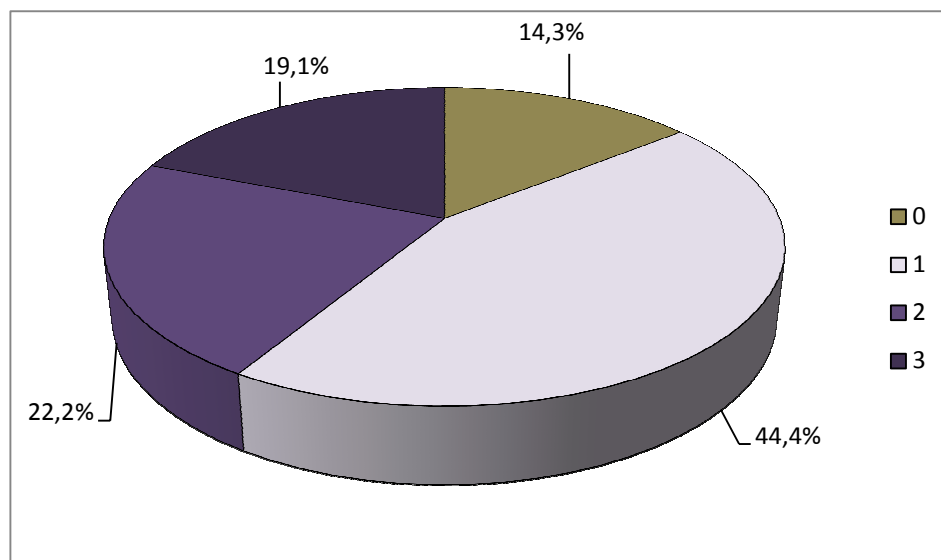
Rycina 48. Wybroczyny krwotoczne.



Rycina 49. Pole awaskularne.

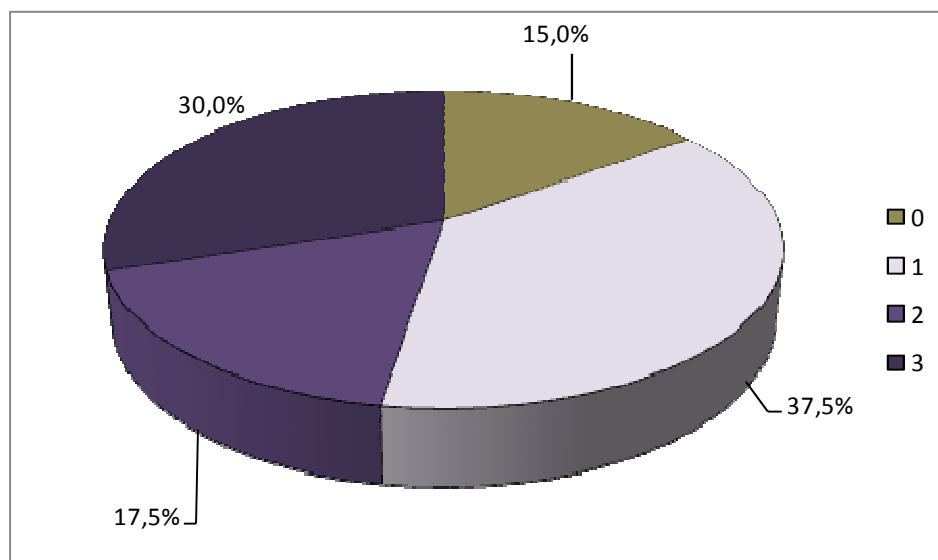


Rycina 50. Wyniki badania kapilaroskopowego w grupie chorych na AA w procentach.



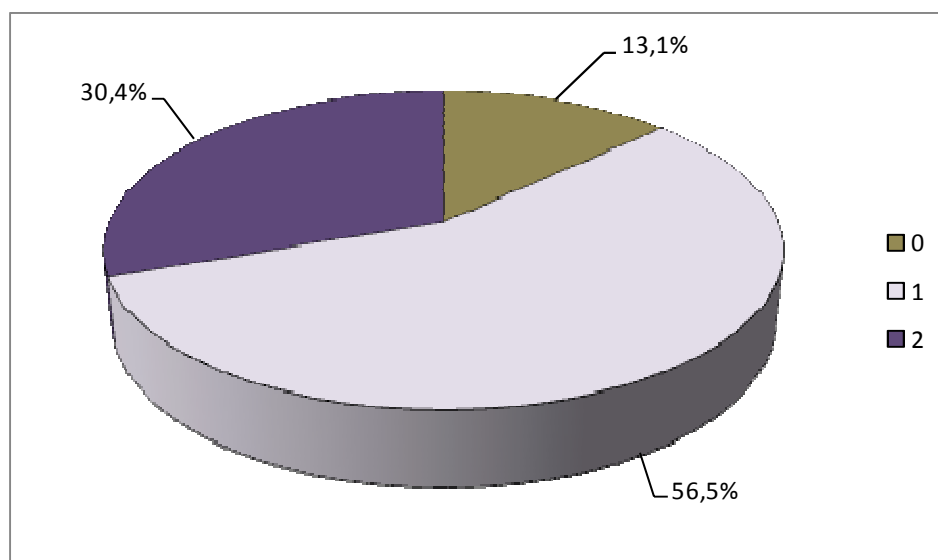
„0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym; „2”- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym; „3”- zmiany nasilone w obrazie kapilaroskopowym; AA- tyśnienie plackowate.

Rycina 51. Wyniki badania kapilaroskopowego w grupie AAC w procentach.



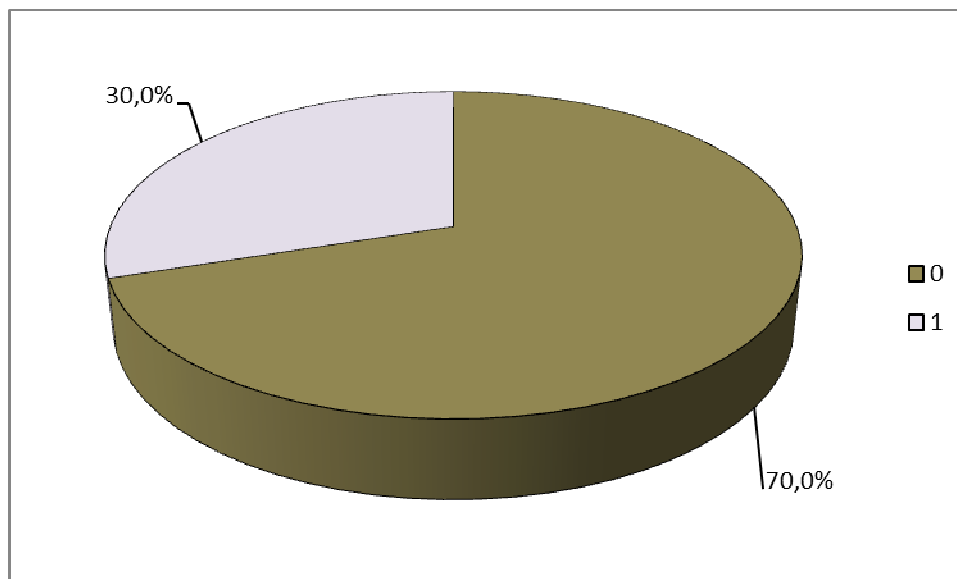
„0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym; „2”- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym; „3”- zmiany nasilone w obrazie kapilaroskopowym; AAC- tysiennie plackowate ograniczone.

Rycina 52. Wyniki badania kapilaroskopowego w grupie AT/AU w procentach.



„0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym; „2”- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym; AT/AU- tysiennie plackowate całkowite/ uogólnione.

Rycina 53. Wynik badania kapilaroskopowego u zdrowych ochotników w procentach.



„0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym.

4.5.2. Zależność pomiędzy oceną kapilaroskopową a surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.

W grupie chorych na AA, w przypadku stwierdzonego prawidłowego obrazu kapilaroskopowego wałów paznokciowych palców rąk, średnie surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E wynosiło $34,9 \pm 14,8$ ng/ml, selektyny L $1527,1 \pm 443,0$ ng/ml a selektyny P $99,4 \pm 20,8$ ng/ml. Kiedy obraz kapilaroskopowy oceniono na nieprawidłowy („1”, „2” lub „3”), to średnia surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E wynosiła $39,6 \pm 18,1$ ng/ml, dla selektyny L $1677,9 \pm 630,8$ ng/ml, a dla selektyny P $96,5 \pm 48,0$ ng/ml. W tabeli 37 przedstawiono wyniki oceny kapilaroskopowej wałów paznokciowych palców rąk w odniesieniu do stężeń poszczególnych selektyn (selektyny E, selektyny L, selektyny P) w surowicy chorych na AA.

Zarówno w grupie chorych na AA, AAC jak i AT/AU w odniesieniu do populacji zdrowej wykazano istotnie częstsze występowanie zmian w badaniu kapilaroskopowym (dla wszystkich trzech porównań $p < 0,0001$), jednak pomiędzy grupami z łysieniem typu AAC i AT/AU takiej zależności nie stwierdzono ($p = 0,1176$) (tabela 38). Wyniki badania kapilaroskopowego nie korelowały jednak ze współwystępowaniem zmian paznokciowych ($p = 0,2001$) oraz ze średnimi stężeniami rozpuszczalnych

form poszczególnych selektyn (selektyny E, selektyny L, selektyny P) u chorych na AA (odpowiednio $p=0,5105$, $p=0,7017$, $p=0,3715$).

Tabela 37. Wyniki oceny kapilaroskopowej i stężenia selektyn (selektyny E, selektyny L, selektyny P) w surowicy chorych na AA.

Wynik badania kapilaroskopowego chorych na AA	Selektyna E (ng/ml) średnie stężenie \pm SD	Selektyna L (ng/ml) średnie stężenie \pm SD	Selektyna P(ng/ml) średnie stężenie \pm SD
0	34,9 \pm 14,8	1527,1 \pm 443,0	99,4 \pm 20,8
1, 2, 3	39,6 \pm 18,1	1677,9 \pm 630,8	96,5 \pm 48,0

„0”- brak zmian w obrazie kapilaroskopowym; „1”- zmiany łagodne w obrazie kapilaroskopowym; „2”- zmiany średnionasilone w obrazie kapilaroskopowym; „3”- zmiany nasilone w obrazie kapilaroskopowym; SD- odchylenie standardowe; AA- łysienie plackowate.

Tabela 38. Zależności badania kapilaroskopowego w grupie badanej i kontrolnej osób zdrowych.

Badane grupy	p
AA/zdrowi	<0,0001*
AAC/zdrowi	<0,0001*
AT/AU/ zdrowi	<0,0001*
AAC/ AT/AU	0,1176

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/ uogólnione; * istotność statystyczna.

4.6. Wyniki oceny fotopletyzmoigraficznej u chorych na łysienie plackowate oraz zależność pomiędzy oceną fotopletyzmoigraficzną a surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.

4.6.1. Wyniki oceny fotopletyzmoigraficznej u chorych na łysienie plackowate.

Badanie fotopletyzmoigraficzne wykonano u 63 chorych na AA, ponieważ u jednej osoby z tej grupy nie dokonano oceny krzywej fotopletyzmoigraficznej ze względu na brak współpracy (3-letnie dziecko).

Najczęstszą nieprawidłowością stwierdzaną w badaniu fotopletyzmoigraficznym była krzywa świadcząca o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii). Obserwowana ona była u 63,5% chorych na AA (40 osób) przynajmniej w 1 z 10 badanych paliczków (rycina 54). Z kolei krzywą świadcząca o znacznych zaburzeniach przepływu obserwowano u 36,5% chorych (23 osoby) również w 1 lub większej liczbie paliczków (rycina 55). Obraz prawidłowej krzywej fotopletyzmoigraficznej stwierdzano u każdej z osób badanych w obrębie niektórych palców rąk (rycina 56).

U 12,7% chorych na AA (8 osób) obraz fotopletyzmoigraficzny oceniono na prawidłowy („0”), u 34,9% chorych (22 osoby) stwierdzono niewielkie natężenie zmian („1”), a u 23,8% (15 osób) średnie natężenie zmian („2”). Natomiast duże natężenie zmian („3”) w badaniu fotopletyzmoigraficznym obserwowano u 28,6% (18 osób) (rycina 57).

U 10% chorych na AAC (4 osób) obraz fotopletyzmoigraficzny oceniono na prawidłowy („0”), u 42,5% chorych (17 osób) stwierdzono niewielkie natężenie zmian („1”), z kolei u 22,5% (9 osób) średnie natężenie zmian („2”). Duże natężenie zmian („3”) w badaniu fotopletyzmoigraficznym obserwowano u 25,0% (10 osób) (rycina 58).

U 17,4% chorych na AT/AU (4 osób) obraz fotopletyzmoigraficzny oceniono na prawidłowy („0”), u 21,7% chorych (5 osób) stwierdzono niewielkie natężenie zmian („1”), z kolei u 26,1% (6 osób) średnie natężenie zmian („2”). Natomiast duże natężenie zmian („3”) w badaniu fotopletyzmoigraficznym obserwowano u 34,8% (8 osób) (rycina 59).

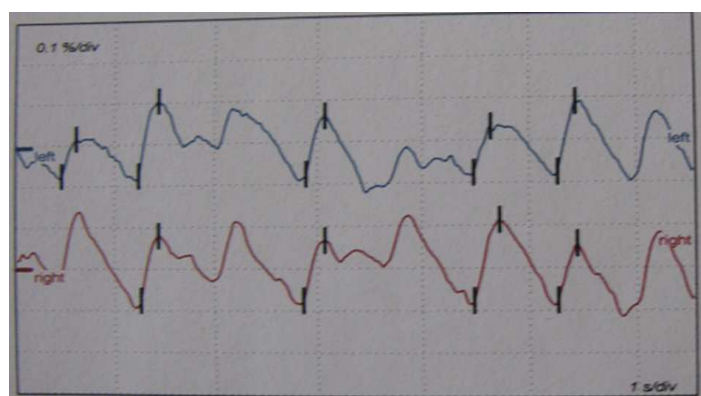
W populacji 50 zdrowych ochotników u 46,0% (23 osoby) badanie fotopletyzmograficzne oceniono jako prawidłowe („0”), u 48,0% (24 osoby) obserwowano niewielkie odchylenia w tym badaniu („1”), a u 6,0% (3 osoby) średnie natężenie („2”) zmian w badaniu fotopletyzmograficznym (rycina 60). U żadnej osoby zdrowej nie obserwowano dużego natężenia zmian („3”). Z nieprawidłowości widoczne były krzywe świadczące o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii). Nie obserwowano krzywych świadczących o znacznych zaburzeniach przepływu. Tabela 39 przedstawia zbiorcze zestawienie wyników fotopletyzmografii we wszystkich grupach.

Tabela 39. Wyniki badania fotopletyzmograficznego we wszystkich badanych grupach.

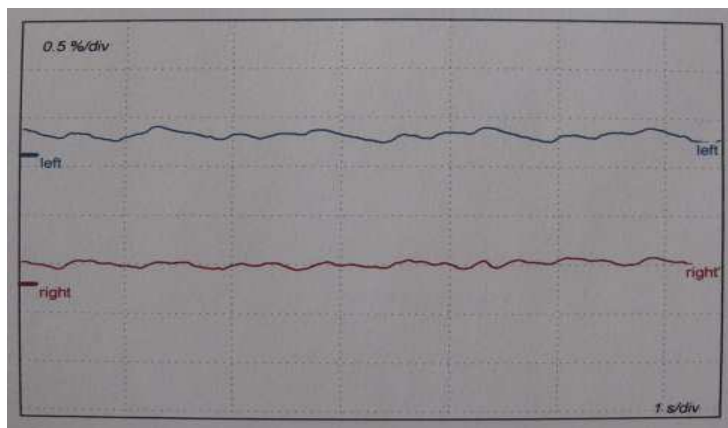
Grupy badane	Wynik badania fotopletyzmograficznego (n/%)			
	0	1	2	3
AA (n=63)	8/12,7%	22/34,9%	15/23,8%	18/28,6%
AAC (n=40)	4/10,0%	17/42,5%	9/22,5%	10/25,0%
AT/AU (n=23)	4/17,4%	5/21,7%	6/26,1%	8/34,8%
Zdrowi ochotnicy (n=50)	23/46,0%	24/48,0%	3/6,0%	0/0%

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/ uogólnione; „0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmograficznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej; „3”- duże natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej.

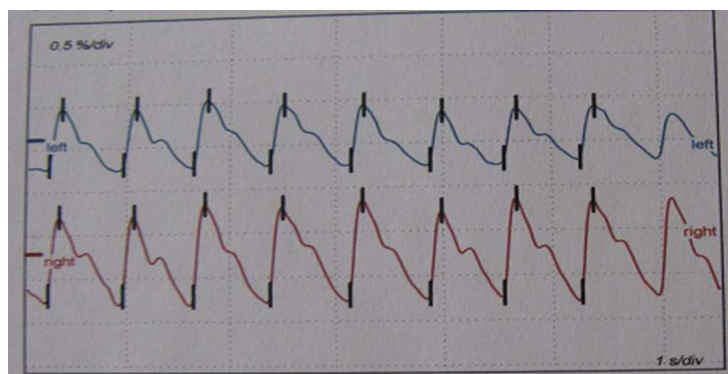
Rycina 54. Krzywa świadcząca o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii).



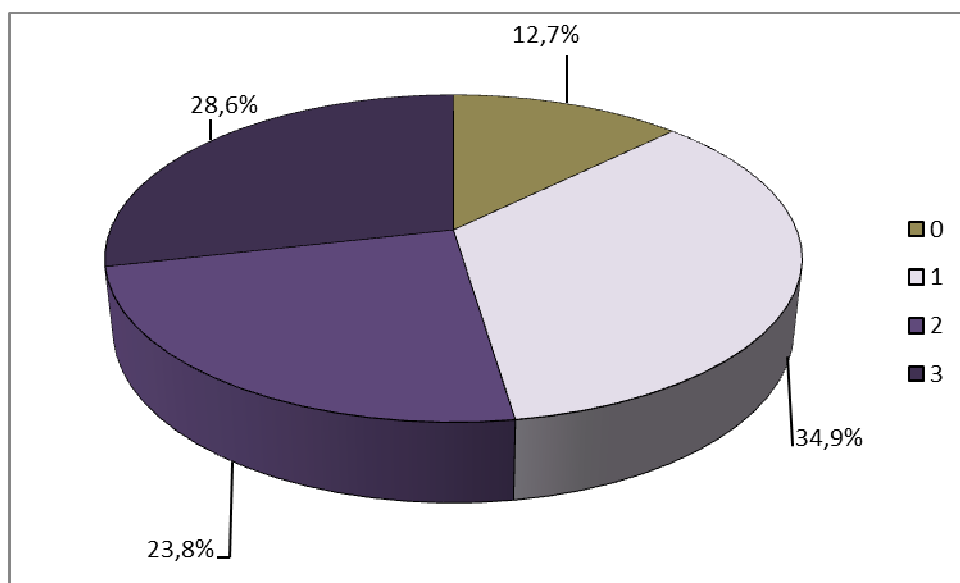
Rycina 55. Krzywa świadcząca o znacznych zaburzeniach przepływu.



Rycina 56. Obraz fotopletyzmoграфiczny prawidłowy.

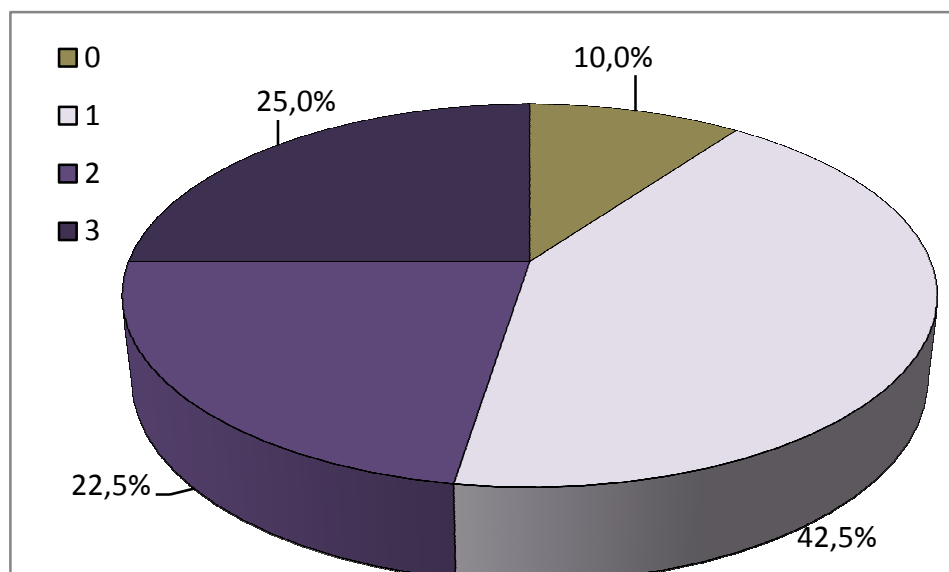


Rycina 57. Wyniki badania fotopletyzmoграфicznego u chorych na AA w procentach.



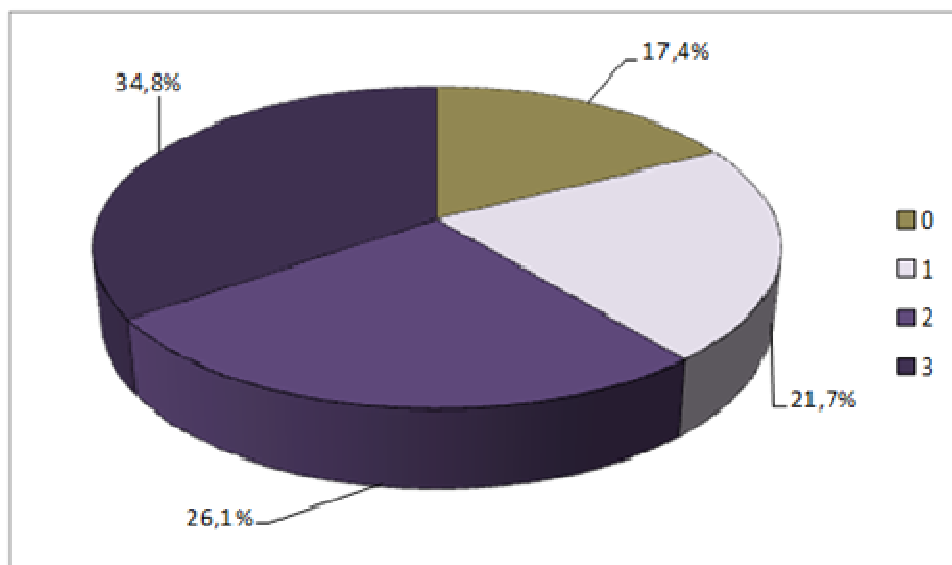
„0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmoграфicznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoграфicznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoграфicznej; „3”- duże natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoграфicznej; AA- łysienie plackowate.

Rycina 58. Wyniki badania fotopletyzmoğraficznego w grupie AAC w procentach.



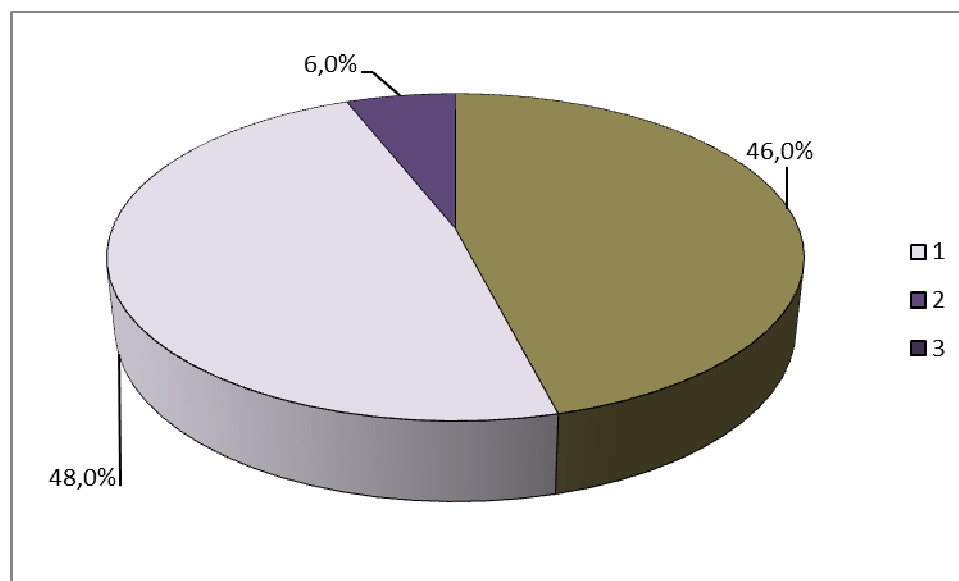
„0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmoğraficznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; „3”- duże natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; AAC- łysienie plackowate ograniczone.

Rycina 59. Wyniki badania fotopletyzmoğraficznego w AT/AU w procentach.



„0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmoğraficznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; „3”- duże natężenie zmian w ocenie fotopletyzmoğraficznej; AT/AU- łysienie całkowite/uogólnione.

Rycina 60. Wyniki badania fotopletyzmo graficznego u zdrowych ochotników w procentach.



„0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmo graficznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmo graficznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmo graficznej.

4.6.2. Zależność pomiędzy oceną fotopletyzmo graficzną a surowiczym stężeniem rozpuszczalnych form selektyn.

W grupie chorych na AA w przypadku stwierdzenia prawidłowego wyniku badania fotopletyzmo graficznego palców rąk („0”) średnie surowicze stężenie rozpuszczalnych form selektyny wynosiło odpowiednio dla selektyny E $41,5 \pm 16,1$ ng/ml, selektyny L $1444,3 \pm 334,6$ ng/ml, selektyny P $89,1 \pm 41,8$ ng/ml. Kiedy fotopletyzmo graficznie oceniono na nieprawidłową („1”, „2” lub „3”), średnie surowicze stężenie selektyny E wynosiło $38,5 \pm 17,9$ ng/ml, selektyny L $1687,2 \pm 633,1$ ng/ml, a selektyny P $98,1 \pm 45,7$ ng/ml. W tabeli 40 przedstawiono wyniki oceny fotopletyzmo graficznej palców rąk w odniesieniu do stężeń poszczególnych selektyn (selektyny E, selektyny L, selektyny P) w surowicy chorych na AA.

Zarówno w grupie chorych na AA, AAC jak i AT/AU w odniesieniu do populacji zdrowej wykazano istotnie częstsze występowanie zmian w badaniu fotopletyzmo graficznym (dla wszystkich trzech porównań $p < 0,0001$), jednak pomiędzy grupami z łysieniem AAC i AT/AU takiej zależności nie obserwowano ($p = 0,5219$) (tabela 41). Wyniki badania fotopletyzmo graficznego nie korelowały

ze współwystępowaniem zmian paznokciowych ($p=0,6514$) oraz ze stężeniami poszczególnych selektyn (selektyny E, selektyny L i selektyny P) u chorych na AA (odpowiednio $p=0,4512$, $p=0,3692$, $p=0,5563$).

Tabela 40. Wyniki oceny fotopletyzmograficznej i stężenia rozpuszczalnych form selektyn (selektyny E, selektyny L, selektyny P) w surowicy chorych na AA.

Wynik badania fotopletyzmograficznego chorych na AA	Selektyna E (ng/ml) średnie stężenie \pm SD	Selektyna L (ng/ml) średnie stężenie \pm SD	Selektyna P (ng/ml) średnie stężenie \pm SD
0	41,5 \pm 16,1	1444,3 \pm 334,6	89,1 \pm 41,8
1, 2, 3	38,5 \pm 17,9	1687,2 \pm 633,1	98,1 \pm 45,7

„0”- brak zmian w badaniu fotopletyzmograficznym; „1”- niewielkie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej; „2”- średnie natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej; „3”- duże natężenie zmian w ocenie fotopletyzmograficznej; SD- odchylenie standardowe; AA- łysienie plackowate.

Tabela 41. Zależności badania fotopletyzmograficznego w badanych grupach.

Badane populacje	p
AA/zdrowi	<0,0001*
AAC/zdrowi	<0,0001*
AT AU/zdrowi	<0,0001*
AAC/ AT/AU	0,5219

AA- łysienie plackowate; AAC- łysienie plackowate ograniczone; AT/AU- łysienie całkowite/ uogólnione; * istotność statystyczna.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.

Łysienie plackowate jest odwracalnym zespołem zaburzeń układu immunologicznego, w którym dochodzi do autoagresyjnego procesu, powodującego destrukcję mieszków włosowych i natychmiastową utratę włosów. Schorzenie może obejmować każdy obszar skóry pokrytej włosami. Ta organospecyficzna choroba mediowana przez limfocyty T ma przebieg nieprzewidywalny, a jej czynnik inicjujący nie został dotychczas poznany. W ocenie histopatologicznej biopsji skóry chorych na AA szczególną uwagę zwracają obfite nacieki komórkowe wokół mieszków włosowych (Lever 1990). Cormia i Ernyey wykazali w skórze wyłysiałej również obecność nacieku zapalnego wokół naczyń oraz pogrubienie ich ściany (Cormia i Ernyey 1961). Podwyższone wartości stężeń surowiczych form selektyn, pierwszych cząsteczek adhezyjnych biorących udział w migracji limfocytów przez ścianę naczyń, mogą świadczyć o toczących się nieprawidłowościach naczyniowych (Blann i wsp. 1995).

Tematem niniejszej pracy była ocena stężenia rozpuszczalnych form selektyny E, selektyny L i selektyny P w surowicy chorych na AA o różnym nasileniu choroby oraz ocena porównawcza stężeń wspomnianych cząsteczek adhezyjnych pomiędzy badanymi grupami pacjentów a chorymi na łuszczycę i zdrowymi ochotnikami. Dodatkowo, u chorych na AA dokonano dokładnej oceny płytek paznokciowych oraz wykonano badanie kapilaroskopowe i fotopletyzmo graficzne.

5.1. Omówienie wyników badania podmiotowego chorych na łysienie plackowate.

W badanej całej grupie chorych na łysienie plackowate 62,5% stanowili chorzy na łysienie plackowate ograniczone a 37,5% chorzy na łysienie plackowate całkowite/uogólnione. Prezentowany wynik odzwierciedla ogólną tendencję podawaną w piśmiennictwie. Według danych literaturowych odsetek chorych na AA prezentujących postać ograniczoną (AAC) waha się od 65 do 75% (McMichael 1997, Finner 2011). Dalszy przebieg choroby jest niekorzystny dla 10-25% chorych na AAC, ponieważ w ciągu 1 roku rozwijają formę uogólnioną łysienia (AT/AU), w tym w 5-20% formę AT, a w 1-5% formę AU (Finner 2011, Alkhalifah i wsp. 2010). Natomiast w okresie 5-letnim 20% chorych

na AAC najprawdopodobniej utraci owłosienie całego ciała (McMichael 1997). Ryzyko zachorowania na AT/AU jest większe u osób młodych, jeszcze przed osiągnięciem wieku dojrzałego i wynosi 50%. U dorosłych nie przekracza 20% (Finner 2011). W prezentowanej grupie badanej średnia wieku chorych na AA wynosiła 31,8 lat ($\pm 15,9$), AAC 36,7 lat ($\pm 15,4$), AT/AU 27,0 lat ($\pm 15,6$), a średni czas trwania choroby wynosił 6,0 lat ($\pm 8,6$), z czego 62,5% pacjentów chorowało powyżej 2 lat. Zatem pacjenci prezentujący postać uogólnioną choroby byli nieco młodszy. Stopień ciężkości choroby jest czynnikiem prognostycznym uzyskania samoistnego odrostu. Chorzy na AAC w 34-50% rozwijają spontaniczny odrost w ciągu 1 roku a w 66% w ciągu 5 lat. (McDonald Hull i wsp. 2003, Finner 2011). Z kolei AT/AU to forma AA gorzej rokująca, ponieważ zdaniem badaczy u chorych całkowity i trwały odrost włosów następuje jedynie u 20% dorosłych i 10% dzieci a na leczenie reaguje mniej niż 10% chorych (Alkhalifah i wsp. 2010, Burgdorf 2010). W prezentowanych badaniach u 25,0% chorych na AA obserwowano odrost włosów, z tego 23,0% stanowili pacjenci z AAC a 1,0% chorzy na AT/AU.

Z piśmiennictwa wynika, że nagła utrata włosów może dotknąć osobę w każdym wieku (Hordinsky 2001), szczególnie często pacjentów w 1. i 3. dekadzie życia (Finner 2011) a najczęściej dzieci (Sharma i wsp. 1996, Tosti i wsp. 1996, Joss-Wichmann i Broniarczyk-Dyła 2005, Burgdorf i wsp. 2010). Price wskazuje, że 20% wszystkich przypadków AA stanowią dzieci a 60% to osoby przed 20 rokiem życia (Price 1991). Doniesienia literaturowe na temat AA u noworodków i niemowląt są nieliczne. Spowodowane to może być nadrozpoznananiem fizjologicznego łysienia w okolicy potylicznej lub stanów chorobowych takich jak: atrichia ze zmianami grudkowymi i oporna na witaminę D krzywica (Crowder i wsp. 2002). Crowder i wsp. opisali pięcioro dzieci poniżej 6 miesiąca życia dotkniętych AA (Crowder i wsp. 2002). Natomiast Safari i wsp. uznali AA za chorobę dotyczącą najczęściej osoby pomiędzy 2 a 4 dekadą życia (Finner 2011). Potwierdzają to badania przeprowadzone w Azji, w których wykazano, że 85,5% pacjentów z AA zachorowało przed 40 rokiem życia (Tan i wsp. 2002). W prezentowanych badaniach średni wiek zachorowania na AA był również wczesny, bo wynosił 24,3 lat ($\pm 16,5$). Wszyscy autorzy są zgodni co do tego, że przebieg choroby jest tym gorszy i leczenie trudniejsze, im wcześniej pojawia się wypadanie włosów (van der Steen i wsp. 1992, Sharma i wsp. 1996, Hordinsky 2001, Joss-Wichmann i Broniarczyk-Dyła 2005, Wasylszyn i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010, Alkhalifah i wsp. 2010, Finner 2011). W przedstawianej pracy łysienie pojawiało się wcześniej u chorych na AT/AU (średni wiek 17,8 lat $\pm 14,9$) w porównaniu z podgrupą AAC (średni wiek 30,8 lat $\pm 18,2$).

Większość doniesień literaturowych podaje, że kobiety chorują na AA równie często jak mężczyźni (McMichael 1997, Burgdorf i wsp. 2010, Finner 2011, Wang and McElwee 2011). W prezentowanych badaniach 67,2% stanowiły kobiety, a 32,8% mężczyźni. Podobnie przedstawiało

się to w pracy Sharmy i wsp. w populacji azjatyckiej, gdzie kobiety stanowiły 64%, a mężczyźni 36% populacji chorej na AA (Sharma i wsp. 1996). Wynik taki spowodowany może być większą potrzebą odwiedzania gabinetu dermatologa przez kobiety, dla których ubytek owłosienia stanowi bardzo ważny mankament urody. Dla mężczyzn fakt utraty włosów może nie stanowić aż tak istotnego problemu estetycznego. Teorii tej zaprzeczają jednak spostrzeżenia Rivitti i wsp., którzy opisali, że 63% grupy chorych na AA stanowili mężczyźni, natomiast 30% kobiety (Rivitti 2005). Niemniej zaprezentowane badania nie mają cech badania epidemiologicznego, stąd też poczynione obserwacje mają duże ograniczenia.

Obciążenie innymi chorobami autoimmunizacyjnymi zaobserwowaliśmy u 43,8% chorych na AA. Spośród wszystkich chorych na AA większość cierpiała na zapalenie tarczycy Hashimoto (34,2%), na bielactwo 4,7% chorych, a na twardzinę ograniczoną 3,2% pacjentów. Jedna osoba obciążona była jednocześnie autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy Hashimoto i bielactwem. Z dotychczasowych badań wynika, że chorzy na AA są bardziej skłonni do rozwinięcia innych chorób autoimmunizacyjnych (Madani i Shapiro 2000, Burgdorf i wsp. 2010). Przedstawione przez nas wyniki badań oraz obserwacje innych autorów sugerują, że możliwy i warty uwagi jest związek pomiędzy AA a zjawiskiem autoimmunizacji gruczołu tarczowego. U 20% chorych stwierdza się nieprawidłowe funkcjonowanie tarczycy, a najczęściej autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy Hashimoto (Adams i Lucky 1999, Burgdorf i wsp. 2010). Częściej w porównaniu do populacji osób zdrowych, może również współwystępować bielactwo (Lubetzki i wsp. 1998, Wang i wsp. 1994, Koçak Altintas i wsp. 1999, Maciorowska i wsp. 2003). W licznych doniesieniach literaturowych wymienia się również inne choroby autoimmunizacyjne towarzyszące AA, takie jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu I, choroba Crohna (Werth i wsp. 1992, Wang i wsp. 1994, Lubetzki i wsp. 1998, Adams i Lucky 1999, Koçak Altintas i wsp. 1999). Współistnienie AA z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, sugeruje podobny mechanizm dziedziczenia, najprawdopodobniej wielogenowy (Burgdorf i wsp. 2010).

Interesującym zagadnieniem jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku AA u 28,1% objętych badaniem chorych na AA, z czego w większości w grupie krewnych pierwszego stopnia (18,8%), ale również wśród krewnych drugiego stopnia (9,4%). W prezentowanym badaniu 67% chorych na AA z dodatnim wywiadem rodzinnym stanowili chorzy na AT/AU. Zatem można przypuszczać, że dodatni wywiad rodzinny może świadczyć o gorszym rokowaniu. Doniesienia literaturowe na temat dodatniego wywiadu rodzinnego podają, że 10% - 42% chorych na AA ma obciążony wywiad rodzinny (Madani i Shapiro 2000, Burgdorf i wsp. 2010). Madani i Shapiro zwracają uwagę, że u chorych na AA przed 30. rokiem życia dodatni wywiad rodzinny stwierdza się u 37% chorych. Natomiast starsi

pacjenci po 30. roku życia w 7,1% zgłaszają rodzinne występowanie AA (Madani i Shapiro 2000). Z kolei Blaumeister B i wsp. przebadali 206 chorych na AA i 21,8% z nich podawało dodatni wywiad rodzinny wśród krewnych pierwszego stopnia, a 34% dodatni wywiad wśród krewnych drugiego stopnia. Autorzy podkreślają również, iż wczesny początek AA u chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym sugeruje udział czynników genetycznych w patogenezie AA (Blaumeister i wsp. 2006).

5.2. Omówienie wyników oznaczenia surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyn u chorych na łysienie plackowate względem grup kontrolnych oraz ocena różnic w zakresie surowiczego stężenia selektyn pomiędzy badanymi grupami.

Zważając na obraz histopatologiczny biopsji skóry wyłysiałej uważa się, że patogeneza utraty włosów w AA, oprócz domniemyanych zaburzeń naczyniowych, ma najprawdopodobniej związek z podwyższoną ilością limfocytów T i innych komórek zapalnych (Olsen i wsp. 2004). Ich obecność może pociągać za sobą uwalnianie cytokin w obrębie mieszka włosowego (Joss-Wichman i Broniarczyk-Dyła 2005). Dobrze znany jest udział cząstek adhezyjnych, w tym selektyn, w procesie migracji leukocytów do tkanek objętych stanem zapalnym (Nickoloff i Griffiths 1991, Picker i wsp. 1991, Spertini i wsp. 1992, Schleiffenbaum i wsp. 1992, Ushiyama i wsp. 1993, Thomson i wsp. 1993, Rilo i wsp. 1994, Abrams i wsp. 2000, Inaoki i wsp. 2000, Gołąb i wsp. 2002, Nakamura i wsp. 2003, Rottman i wsp. 2011), aczkolwiek jak dotąd problem ten nie był szerzej rozpatrywany w kontekście AA.

5.2.1. Selektyna E

Selektyna E to cząsteczka adhezyjna odgrywająca istotną rolę w naprowadzaniu limfocytów T do miejsca zapalenia poprzez umożliwienie wzajemnego kontaktu komórek w procesie

migracji z naczyń do tkanek. Wtedy leukocyty, poprzez spowalnianie swojego ruchu toczenia się po komórkach śródbłonna, przechodzą do fazy ścisłej adhezji (Gołąb i wsp. 2002, Gilhar i wsp. 2006).

Analizując wyniki oznaczeń surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E stwierdzono istotnie wyższe stężenie selektyny E w surowicy chorych na AA ($39,1 \pm 17,5$ ng/ml) w porównaniu z osobami zdrowymi ($27,7$ ng/ml $\pm 12,1$). Można zatem domniemywać, że podwyższone w stosunku do osób zdrowych stężenie selektyny E w surowicy chorych na AA, wynikające najprawdopodobniej ze złuszczenia tej selektyny z powierzchni komórek śródbłonna, może świadczyć o procesie zapalnym toczącym się w naczyniach (Blann i wsp. 1995). Z kolei biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe na temat nasilenia nacieku limfocytarnego w różnych postaciach AA, mniejszy w AAC, większy w AT/AU (Dy i Whiting 2011), w prezentowanym projekcie próbowano także odpowiedzieć na pytanie czy istnieją różnice w stężeniu selektyny E pomiędzy grupą chorych na AAC, a grupą chorych na AT/AU. Uwzględniając podział na cięższą i łagodną postać choroby wyższe średnie stężenia selektyny E odnotowano w grupie chorych o cięższym przebiegu AA. Zaobserwowaliśmy również istotne statystycznie różnice w stężeniu rozpuszczalnej formy selektyny E pomiędzy chorymi na AA w fazie aktywnej i nieaktywnej przy czym wyższe wartości obserwowano u tych pierwszych. Powyższe wyniki sugerują, że selektyna E może odgrywać istotną rolę w rozwoju schorzenia i może stanowić marker cięższego przebiegu AA. Dodatkowo świadczyć o tym może istotnie wyższe stężenie selektyny E w surowicy chorych w fazie aktywnej choroby w porównaniu z chorymi w fazie nieaktywnej. Nie obserwowano jednak zależności pomiędzy stężeniem selektyny E a czasem trwania AA, co może mieć związek z przewlekłym i nawrotowym charakterem choroby. Znaczenie selektyny E podkreśla natomiast dodatkowo fakt, że jej niższe surowicze stężenie obserwowano u chorych poddanych leczeniu miejscowemu (glikokortykosteroidy, glikokortykosteroidy z minoksydylem, kriomasaż) w porównaniu z chorymi, u których leczenia takiego nie stosowano. Może to stanowić podstawę do rozważań, że cząsteczka ta stanowi potencjalny docelowy punkt dla rozwoju nowych metod leczenia. Warto też zauważyć, że prezentowana grupa badana obejmowała również osoby, które cierpiały na towarzyszące AA inne choroby autoimmunizacyjne, w tym na chorobę Hashimoto, w patogenezę której ma być zaangażowana selektyna E (Marazuela i wsp. 1995, Hara i wsp. 1996). Przeprowadzone badania nie wykazały jednak różnicy pomiędzy grupą chorych na AA bez współistniejących i ze współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi w zakresie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E, co oznacza że objęcie badaniem grupy chorych na AA nie zaburzyło wyników badań. Uzyskane przez nas wartości stężenia selektyny E u osób zdrowych ($27,7 \pm 12,1$ ng/ml) mieściły się w granicach podawanych przez innych badaczy (od 10 do 112 ng/ml) (Spronk i wsp. 1994, Morita i wsp. 1995, Furure i wsp. 1999, Lis-Święty i wsp. 2005).

Do chwili obecnej nie opublikowano pracy oceniającej stężenie selektyny E w surowicy chorych na AA. Dotychczasowe doniesienia skupiają się głównie na badaniach ekspresji selektyny E w skórze chorych na AA (Ghersetich i wsp. 1996, Nickoloff i Griffiths 1991, Rilo i wsp. 1994, Toyoda i wsp. 2001). Wzmoczoną ekspresję selektyny E na komórkach śródbłonna naczyń okołomieszkowych Toyoda i wsp. obserwowali w wycinkach skóry pobranych z centralnej części ognisk łusienia chorych na AA (Toyoda i wsp. 2001). Z kolei Ghersetich i wsp. w badaniach immunohistochemicznych skóry stwierdzili wzmoczoną ekspresję selektyny E, również w skórze głowy niezajętej przez proces chorobowy (skórze pozornie niezmienionej), jednak tylko w aktywnej fazie choroby. W wycinkach skóry ochotników zdrowych nie obserwowano ekspresji tej selektyny. Ghersetich i wsp. sugerują zatem istnienie subklinicznej postaci AA, w której jeszcze nie doszło do wypadania włosów a w badaniu immunohistochemicznym skóry pozornie zdrowej głównie wokół naczyń są już obserwowane liczne komórki zapalne, przy czym region okołomieszkowy jest jeszcze oszczędzony (Ghersetich i wsp. 1996).

Rilo i wsp. u pacjenta chorującego od 14 lat na AU dokonali oceny histopatologicznej skóry oraz ocenili w niej ekspresję selektyny E, porównując otrzymane wyniki do skóry zmienionej chorobowo pobranej od osoby cierpiącej na łuszczycę. U pacjenta chorego na AU stwierdzono pomimo słabo nasilonego nacieku zapalnego, wysoką ekspresję selektyny E, porównywalną do tej obserwowanej w skórze łuszczycowej (Rilo i wsp. 1994).

Zwiększona ekspresja tkankowa selektyny E w skórze wyłysiałej chorych na AA w przedstawionych powyżej publikacjach może potwierdzać nasze wyniki istotnie wyższego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy chorych na AA względem osób zdrowych. Po zakończeniu ekspresji selektyny E jej część zewnątrzkomórkowa zostaje złuszczone z powierzchni śródbłonna do surowicy (Subramaniam i wsp. 1993, Erhardt i wsp. 2004). W prezentowanych badaniach dokonano dalej porównania stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E u chorych na AA i łuszczycę, nie uzyskując statystycznie istotnych różnic w tym zakresie. Obie te choroby łączy kilka wspólnych cech immunopatologicznych, takich jak duża ilość limfocytów zasiedlających skórę i innych komórek zapalnych, a przede wszystkim wysoka ekspresja selektyny E w zmienionej chorobowo tkance. Sugeruje się nawet, że oba schorzenia mogą posiadać podobny mechanizm „włączający” (Nickoloff i Griffiths 1991). Jednocześnie średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E uzyskane w badanej grupie łuszczycyków mieściło się w zakresach podawanych przez innych autorów (Groves i wsp. 1995, Carmona i wsp. 1996, Yamamoto i wsp. 1997, Kitamura i wsp. 1999, Borska i wsp. 2006, Emel i wsp. 2009, Long i wsp. 2010) i wynosiło $50,53 \text{ ng/ml} \pm 31,52$.

Selektyna E stanowi ligand dla antygenów znajdujących się na powierzchni komórek zapalnych, w tym dla CLA. Jest to glikoproteina pełniąca kluczową rolę w migracji komórek zapalnych do skóry. Jak wynika z doniesień literaturowych limfocyty T ogrywają istotną rolę w patogenezie stanu zapalnego AA (Yano i wsp. 2002, Lacueva i wsp. 2005). Ciekawe badania przeprowadziły dwa niezależne zespoły badaczy oceniając ekspresję CLA w skórze wyłysiałej chorych na AA. Wykazali znamienne większą ekspresję tego antygeny w porównaniu ze skórą pobraną od zdrowych ochotników (Yano i wsp. 2002, Lacueva i wsp. 2005).

Podsumowując, uzyskano istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E względem zdrowych ochotników, jak również w surowicy chorych na AT/AU w odniesieniu do chorych na AAC. Wnioskując więc selektyna E może być zaangażowana w patomechanizm AA. Co więcej może ona stanowić marker aktywności i ciężkiego przebiegu choroby, ponieważ jej istotnie wyższe stężenie obserwowano u chorych na AT/AU oraz w fazie aktywnej. W tym kontekście, oraz mając na uwadze trudności w terapii AA, należałoby zastanowić się nad możliwością wdrożenia terapii skierowanej na zahamowanie aktywności selektyn, w tym selektyny E. Dodatkowo rozważyć można monitorowanie przebiegu choroby z zastosowaniem seryjnych oznaczeń surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E celem wykrycia zbliżającego się nawrotu, co oczywiście wymagałoby potwierdzenia odpowiednimi badaniami.

5.2.2. Selektyna L.

Selektyna L występuje głównie na powierzchni limfocytów, granulocytów i monocytów (Fremont 1998). Jej ekspresja maleje po aktywacji komórki. Pod wpływem mediatorów zapalnych dochodzi do złuszczenia części selektyny L z powierzchni leukocytów, a tym samym zwiększenia w surowicy jej rozpuszczalnej formy (Spertini i wsp. 1992, Schleiffenbaum i wsp. 1992). Forma rozpuszczalna hamuje najprawdopodobniej procesy adhezji (Spertini i wsp. 1992).

Do chwili obecnej nie badano surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L, jak również ekspresji tej selektyny, u chorych na AA. Wykazano natomiast zwiększoną ekspresję recetora CD44v10 (receptor zasiedlający) obecnego na limfocytach T w skórze wyłysiałej w przebiegu AA. Co więcej u myszy C3H/HeJ, u których wzbudzono łysienie o typie AA, blokowanie receptora CD44v10 powodowało zahamowanie postępu choroby (Freyschmidt-Paul i wsp. 2000). Wyróżniono

przynajmniej 10 izoform limfocytarnego receptora CD44, a każda z nich zdaje się mieć związek z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi (Freyschmidt-Paul i wsp. 2000).

W prezentowanej pracy badawczej wykazano istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy chorych na AA ($1676,9 \text{ ng/ml} \pm 624,1$) względem obu grup kontrolnych [(1) zdrowi ochotnicy $1424,6 \text{ ng/ml} \pm 765,8$, (2) chorzy na łuszczycę $1465,6 \text{ ng/ml} \pm 662,1$]. Również surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L okazało się być znamienne wyższe u chorych na AT/AU ($1990,3 \text{ ng/ml} \pm 771,3$) w porównaniu do chorych z AAC ($1488,8 \text{ ng/ml} \pm 426,1$). W tym kontekście ciekawe są wyniki badań Wanga i McElwee, którzy na myszach C3H/HeJ ze wzbudzonym procesem typu AA wykazali, że kilka tygodni przed tym zanim choroba stanie się klinicznie i histologicznie jawna cechy zapalenia obserwować można w drenujących daną okolicę węzłach chłonnych (Wang i McElwee 2011). A zauważyć należy, że rozpuszczalna forma selektyny L pochodzić może także z żyłek o wysokim śródbłonku charakterystycznym dla unaczynienia węzłów chłonnych (Fremont 1998). Zatem selektyna L, zwana leukocytarną, stanowić może dogodny punkt uchwytu dla nowych schematów terapeutycznych AA. Wnioskowanie takie ogranicza jednak częściowo fakt, że surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L nie korelowało ani z aktywnością AA ani z długością jej trwania, aczkolwiek nie wyklucza to udziału tej selektyny na przestrzeni całego okresu trwania choroby. Niemniej w grupie badanej chorych na AA znalazły się osoby, u których stosowano leczenie miejscowe (glikokortykosteroidy, glikokortykosteroidy z minoksydylem, krioterapia), oraz chorzy nie poddani leczeniu. Wśród tych podgrup nie obserwowaliśmy istotnych różnic w stężeniu rozpuszczalnej formy selektyny L. Podobnie zresztą jak w przypadku chorych ze współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi i chorych na AA z ujemnym wywiadem w kierunku tych schorzeń. Analizując wyniki oznaczeń rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy chorych na łuszczycę średnie stężenie tej selektyny okazało się znamienne niższe w porównaniu do grupy chorych na AA a wyższe od osób zdrowych, jednak bez istotności statystycznej. Uzyskane przez nas wyniki zarówno w grupie kontrolnej chorych na łuszczycę, jak i w grupie osób zdrowych znajdują potwierdzenie w literaturze. Średnie wartości surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny L u chorych na łuszczycę wynosiło $1465,6 \text{ ng/ml} \pm 662,1$, a w literaturze wartości te wahają się od 1030 do 2290 ng/ml (Inaoki i wsp. 2000, Inaoki i wsp. 2001, Long i wsp. 2010). Średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L w surowicy osób zdrowych wynosiło $1424,6 \text{ ng/ml} \pm 765,8$, co pozostało w zgodzie z granicami wartości podawanymi w piśmiennictwie (od 379 ng/ml do 2400 ng/ml) (Schleiffenbaum i wsp. 1992, Spertini i wsp. 1992).

Konkludując, stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L okazało się być znamienne wyższe w surowicy chorych na AA w porównaniu do obu grup kontrolnych (zdrowych ochotników i chorych

na łuszczycę), a także u chorych na AT/AU względem chorych na AAC. Jednak nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu tej selektyny u chorych na AA w zależności od aktywności schorzenia, wywiadu chorobowego, czy leczenia miejscowego. Należy pamiętać jednak o procesach samoograniczających udział cząsteczek adhezyjnych w procesie zapalnym. Wypadkowa wzajemnych oddziaływań selektyn zarówno postaci rozpuszczalnych, jak i tych związanych z błoną komórkową w sposób wyraźny może wpływać na aktywność procesu zapalnego. Istnieją przypuszczenia, że surowicza forma selektyny L stanowi prawdopodobnie składową systemu buforowego, który ogranicza proces toczenia się leukocytów i tym samym ich migrację do miejsc zapalenia (Spertini i wsp. 1992, Schleiffenbaum i wsp. 1992). Wysokie stężenia rozpuszczalnych form selektyn wśród chorych na AA, prezentowanych w naszym projekcie, mogą również wpływać na ograniczenie migracji leukocytów do miejsc zapalenia. Zatem stosowna byłaby także ocena ekspresji selektyn w skórze chorych na AA.

5.2.3. Selektyna P.

Miejscem ekspresji selektyny P jest powierzchnia aktywowanych płytek krwi i komórek śródbłonna. W piśmiennictwie wymienia się wiele form rozpuszczalnej postaci selektyny P powstającej najczęściej w wyniku złuszczenia z powierzchni komórki (Ushiyama i wsp. 1993, Gołąb i wsp. 2002). Surowicza forma selektyny P jest nadal aktywna czynnościowo i wykazuje właściwości prokoagulacyjne odgrywając tym samym istotną rolę biologiczną, a szczególnie w rozwoju zakrzepicy naczyń krwionośnych (Ushiyama i wsp. 1993).

Do chwili obecnej nie opublikowano badań podejmujących się oceny selektyny P w AA. W prezentowanej pracy średnie stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy chorych na AA wynosiło $96,4 \text{ ng/ml} \pm 44,8$ i okazało się być wyższe niż w grupie kontrolnej zdrowych ochotników, a różnica omawianych stężeń była istotna statystycznie. Uwzględniając podział na łagodną i cięższą postać AA nie odnotowano znamienych różnic w średnim stężeniu selektyny P pomiędzy chorymi na AAC i na AT/AU. Zatem badana selektyna zdaje się być nieprzydatną w ocenie ciężkości od choroby. Nie stwierdziliśmy również korelacji pomiędzy surowicznym stężeniem selektyny P a długością trwania i jej aktywnością. Stosowane leczenie miejscowe okazało się pozostawać również bez wpływu na stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy chorych na AA. Podobnie porównanie surowiczego stężenia rozpuszczalnej formy selektyny P w grupach ze

współistnieniem i bez współistnienia chorób autoimmunizacyjnych nie wykazało różnic istotnych statystycznie. Dodatkowo surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P nie różniło się istotnie od tego, które uzyskano w grupie chorych na łuszczycę. Zarówno stężenie selektyny P stwierdzone przez nas w surowicy chorych na łuszczycę ($96,4 \text{ ng/ml} \pm 45,1$), jak i u osób zdrowych ($77,6 \text{ ng/ml} \pm 20,8$) mieściły się w zakresach znajdujących w literaturze (u chorych na łuszczycę od 76,96 do 144,58; u osób zdrowych: od 36 ng/ml do 300 ng/ml) (Dunlop i wsp. 1992, Katayama i wsp. 1992, Ushiyama i wsp. 1993, Borska i wsp. 2006, Polek i wsp. 2009, Garbaraviciene i wsp. 2010, Tamagawa-Mineoka i wsp. 2010, Long i wsp. 2010).

Znamiennie wyższe stężenie selektyny P w surowicy chorych na AA może potwierdzać teorię nacyniową patogenyzy AA. Interesującym jest fakt, że selektyna P posiada zdolność kompensowania braku selektyny E. Ekspresję obu stwierdza się na powierzchni komórek śródbłonna. Udowodniono także, że selektyna P w trakcie reakcji zapalnej może samodzielnie zapoczątkować ruch leukocytów (Gołąb i wsp. 2002, Beeh i wsp. 2006). Jej znamiennie wyższą i przedłużoną ekspresję wykazano w chorobach z przewlekłą stymulacją komórek śródbłonna jak zakrzepica naczyń krwionośnych (Dymicka-Piekarska i wsp. 2006, Polek i wsp. 2009). Znamiennie większą ekspresję selektyny P zaobserwowano również u pacjentów cierpiących na chorobę wieńcową, choroby tętnic obwodowych, a także w ostrym zawale mięśnia sercowego czy po udarze mózgu. Skutkiem wzajemnego oddziaływania selektyny P i jej ligandu zlokalizowanego na leukocytach (PSGL-1) jest agregacja płytek krwi z leukocytami i tworzenie zakrzepów (Polek i wsp. 2009). Co ciekawe Cormia i Ernyey zaobserwowali obecność zakrzepów w świetle niektórych naczyń, a także pogrubienie ścian naczyń włosowatych w badaniu histopatologicznym skóry chorych na AA. Ostatecznie prowadzić to może do częściowej okluzji ich światła (Cormia i Ernyey 1961). Sugeruje się także, że nieprawidłowości te zaburzają proces angiogenezy. W fizjologicznym mieszkaniu włosowym proces neowaskularyzacji odgrywa istotną rolę w powiększaniu się brodawki włosa w kolejnych fazach prawidłowego jego wzrostu (Cormia i Ernyey 1961, Popchristov i wsp. 1968).

W przeprowadzonych przez nas badaniach w grupie chorych na AA, cierpiących również na inne choroby autoimmunizacyjne surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P nie różniło się istotnie od tego stwierdzanego u pacjentów z ujemnym wywiadem w kierunku chorób autoimmunizacyjnych.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono istotnie wyższe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny P w surowicy chorych na AA względem zdrowych ochotników, jednak nie zaobserwowano znamiennych różnic stężenia omawianej selektyny pomiędzy chorymi na AAC

i AT/AU, a także w zależności od aktywności AA, wywiadu chorobowego chorych czy stosowanego leczenia.

5.3. Zmiany paznokciowe u chorych na łysienie plackowate.

5.3.1. Badanie przedmiotowe.

W przeprowadzonych badaniach potwierdzono częste współistnienie nieprawidłowości w zakresie płytki paznokciowej u chorych na AA. W całej grupie chorych na AA u 48,4% chorych obserwowano zmiany w obrębie płytek paznokciowych. Nasza ocena zgadza się z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie. Zaburzenia struktury paznokci o charakterze nieprawidłowości ich powierzchni lub zaburzeń zabarwienia obserwowano u 7 do 66% chorych na AA (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Tosti i wsp. 1991, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994, Tosti i wsp. 1995, Szepietowski 2000, Rivitti 2005, Wasylyszyn i wsp. 2006, Burgdorf i wsp. 2010). Wielu autorów zwraca uwagę, że stwierdzane u chorych na AA zmiany dystroficzne paznokci świadczyć mogą o cięższym i dłuższym przebiegu AA (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994). Podobnie w prezentowanej pracy zaobserwowaliśmy częstsze współwystępowanie zmian paznokciowych u chorych z dłuższym wywiadem chorobowym oraz chorujących na cięższą postać choroby, czyli AT/AU. Najczęściej spotykanymi anomaliami paznokciowymi wśród naszych pacjentów były punktowate wgłębienia (20,3%) oraz podłużne pobruzdowanie (17,2%), natomiast rzadszymi okazały się być szorstkość paznokci (7,8%) i oddzielanie się płytki paznokciowej (3,1%). Według doniesień literaturowych najczęstszymi zaburzeniami troficznymi paznokci w AA są, podobnie jak w badanej przez nas grupie, punktowate wgłębienia, które powstają w górnej warstwie płytki paznokcia w wyniku parakeratozy (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Tosti i wsp. 1994, Rivitti 2005, Burgdorf i wsp. 2010). Jak wiadomo punktowate wgłębienia mogą być diagnozowane również w innych chorobach, np. w łuszczycy, w chorobach zakaźnych (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979).

W prezentowanej grupie chorych na łuszczycę zmiany paznokciowe obserwowaliśmy częściej w porównaniu do chorych na AA. W populacji chorych na łuszczycę deformacje płytek paznokciowych

obserwowano u 70,0% chorych. Większość stanowiły onycholiza, punktowate wgłębienia i podłużne pobruzdowanie (odpowiednio 22,5%, 20,0% i 20,0%), natomiast rzadziej obserwowany był obraz plamy olejowej (7,5%). Nasza ocena zgadza się z ogólną tendencją prezentowaną w piśmiennictwie (Feldman i wsp. 1996).

Nieprawidłowości płytki paznokciowej u chorych na AA początkowo mogą stanowić jedyny objaw schorzenia (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979, Żak-Prelich i Broniarczyk-Dyła 1993, Tosti i wsp. 1994). Zatem proces chorobowy w AA najprawdopodobniej dotyka dwóch przydatków skóry: mieszków włosowych i paznokci (Tosti i wsp. 1994, Szepietowski i wsp. 2000, Wasylyszyn i wsp. 2006). Co więcej, zmiany paznokciowe mogą początkowo stanowić jedyny objaw choroby wyprzedzając na kilka lat utratę owłosienia (Alkhalifah i wsp. 2010) i wówczas są określane mianem łysienia plackowatego płytek paznokciowych (Żak-Prelich i wsp. 1993, Tosti i wsp. 1994). Ciekawe w tym kontekście jest, że u chorych na AA w badaniu histopatologicznym skóry wyłysiałej, jak i pozornie niezmienionej stwierdzono naciek limfocytarny zarówno wokół mieszków włosowych jak i naczyń brodawki (Ghersetich i wsp. 1996). Podobne wyniki przedstawił zespół Tosti i wsp., odnosząc się do drugiego prawdopodobnego miejsca ataku immunologicznego w AA, czyli paznokci (Tosti i wsp. 1991). W ocenie histopatologicznej biopsji paznokci o obrazie klinicznym szorstkości u chorych na AA dominujący okazał się być obrzęk międzykomórkowy i naciek komórkowy z przewagą limfocytów T w proksymalnej części wału paznokciowego bliższego i macierzy paznokcia, całym łożysku paznokcia i hyponychium (Tosti i wsp. 1991). W całym obszarze macierzy paznokcia obserwowano także dużą liczbę komórek Langerhansa. Zatem wyniki badań histologicznych paznokci przypominają te obserwowane w biopsji skóry wyłysiałej chorych na AA (Lever 1990).

5.3.2. Zmiany paznokciowe a selektyny.

Istotne różnice pomiędzy chorymi na AA ze współistniejącymi i bez współwystępowania anomalii w zakresie płytek paznokciowych wykazano w surowiczym stężeniu rozpuszczalnej formy selektyny L, przy czym większe wartości uzyskano w podgrupie pierwszej. Zaobserwowaliśmy również, że w grupie chorych na AA ze zmianami paznokciowymi, to chorzy na AT/AU względem chorych na AAC mają znamienne większe stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L. Podwyższone stężenie selektyny L może stanowić więc o zwiększonym ryzyku rozwoju zmian paznokciowych

w przebiegu AA. Nie wykazaliśmy natomiast różnic w surowiczym stężeniu rozpuszczalnej formy selektyny E i selektyny P w zależności od współwystępowania zmian paznokciowych, jak również pomiędzy chorymi na AT/AU a AAC. Warto zatem zwrócić uwagę, że tak jak w przypadku procesu łysienia w przebiegu AA największe odchylenia obserwowano w badaniu rozpuszczalnej formy selektyny E, tak w przypadku zmian paznokciowych rolę taką odgrywa raczej selektyna L. Może to świadczyć o nieco odmiennym patomechanizmie zdarzeń łysienia i powstawania anomalii płytki paznokciowej.

5.3.3. Badanie kapilaroskopowe u chorych na łysienie plackowate.

Dotychczas bezpośredniej mikroskopowej oceny zmian morfologicznych naczyń odżywczych wałów paznokciowych u chorych na AA podjęli się jedynie Rubisz-Brzezińska i wsp. (Rubisz-Brzezińska i Bendkowski 1979). Badanie przeprowadzili u 34 chorych na AA oceniając III, IV i V palce rąk. Patologiczny obraz unaczynienia wałów paznokciowych badacze zaobserwowali u większości chorych (30 osób), w tym u wszystkich pacjentów z klinicznymi zmianami w paznokciach, ale również u chorych bez wspomnianych objawów klinicznych. Najczęściej obserwowanymi były naczynia poszerzone i wybroczyny. Natomiast w naszej grupie chorych na AA najczęściej obserwowanymi były pętle poskręcane (57,1%) i powiększone (23,8%) oraz współistnienie pętli powiększonych i megakapilar (14,3%), a rzadziej wybroczyny (3,2%) i w 1. przypadku pole awaskularne (1,6%). Stwierdzone w badaniu obrazy mogą wskazywać na współdziałanie układu naczyniowego w patogenezie AA.

Spośród przebadanych chorych na AA u 44,4% zdiagnozowano zmiany łagodne, u 22,2% średnionasilone, natomiast zmiany nasilone obserwowano u 19,1%. Prawidłowy obraz kapilaroskopowy stwierdzono u 14,3% chorych na AA. W badanej grupie kontrolnej zdrowych ochotników u 70,0% osób obraz kapilaroskopowy określono jako prawidłowy, natomiast u pozostałych 30,0% obserwowano zmiany łagodne. Zarówno w grupie chorych na AA, AAC jak i AT/AU w odniesieniu do populacji zdrowej wykazano istotnie częstsze występowanie zmian w badaniu kapilaroskopowym. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach badania kapilaroskopowego pomiędzy chorymi z grup AAC i AT/AU, co oznaczać może, że na wynik badania kapilaroskopowego chorych na AA nie wpływa stopień nasilenia łysienia. Wyniki kapilaroskopii nie

korelowały również z poziomami stężeń selektyn (selektyny E, selektyny L i selektyny P). Co ciekawe obrazy każdego z tych badań z osobna okazały się być istotnie nieprawidłowe u chorych na AA w porównaniu z osobami zdrowymi.

Do chwili obecnej nie opublikowano prac, w których tematem byłoby badanie kapilaroskopowe wraz z oceną biochemiczną stężenia selektyn u chorych na AA. Znalaziono kilka publikacji mogących stanowić punkt odniesienia do interpretacji otrzymanych rezultatów. U chorych na twardzinę układową Valim V i wsp. udowodnili dodatnią korelację pomiędzy kapilaroskopią a surowiczym stężeniem selektyny E (Valim i wsp. 2004). Podobne wyniki otrzymali Kuryliszyn-Moskal i wsp. u chorych na SLE. Powiązali zaburzenia mikrokrążenia wyrażone badaniem kapilaroskopowym z podwyższonym stężeniem niektórych markerów aktywacji śródbłonna naczyniowego, w tym selektyny E (Kuryliszyn-Moskal i wsp. 2010). W innych badaniach dodatnie korelacje selektyny E i badania kapilaroskopowego stwierdzili u chorych na cukrzycę typu 1 (Kuryliszyn-Moskal A 2010). W wymienionych powyżej jednostkach chorobowych zmiany naczyniowe odgrywają istotną i udokumentowaną rolę w ich patogenezie. Na podstawie powyższego przypuszczamy, że u chorych na AA zmiany patologiczne w obrębie naczyń stanowią obok zaburzeń immunologicznych istotne i wspólne ogniwo patogenetyczne zaburzeń wzrostu włosów i paznokcia, aczkolwiek przedstawiony powyżej brak zależności pomiędzy otrzymanymi wynikami może potwierdzać także nieco odmienny patomechanizm łysienia i onychopatii w przebiegu AA.

5.3.4. Badanie fotopletyzmograficzne u chorych na łysienie plackowate.

Do chwili obecnej nie opublikowano żadnej pracy, której tematem byłaby ocena przepływów naczyniowych z wykorzystaniem fotopletyzmografii u chorych na AA, niemniej badanie to było wykorzystane w innych jednostkach chorobowych.

Interesujące badania przeprowadzili Rosato i wsp. badając chorych na twardzinę układową z towarzyszącym wtórnym objawem Raynauda oraz chorych z pierwotnym objawem Raynauda niechorujących na twardzinę układową. Grupę kontrolną stanowiła grupa zdrowych ochotników. Osobom ze wszystkich grup wykonywano badanie fotopletyzmograficzne palców rąk oraz kapilaroskopowe wałów paznokciowych. Analizowano kształt i amplitudę krzywej fotopletyzmograficznej w odniesieniu do grupy kontrolnej osób zdrowych. Dodatkowo przeprowadzili

oni badanie kapilaroskopowe. Badacze u chorych na twardzinę układową z wtórnym objawem Raynauda stwierdzili istotnie statystycznie różnice w obrazie krzywej fotopletyzmoigraficznej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, natomiast nie odnotowali istotnych statystycznie odchyleń w obrazie fotopletyzmoigraficznym pomiędzy osobami zdrowymi a grupą pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda. Rosato i wsp. porównali również wyniki fotopletyzmoigrafii i kapilaroskopii pomiędzy omawianymi grupami badanymi. Chorzy, u których obserwowano w kapilaroskopii wzorzec „wczesny” (kilka zmian naczyniowych) prezentowali w badaniu fotopletyzmoigraficznym wysoką amplitudę krzywej fotopletyzmoigraficznej. Wzorcowi „aktywnemu” (częste zmiany naczyniowe) odpowiadał u chorych na twardzinę układową obraz fotopletyzmoigraficzny o pośredniej wysokości średniej amplitudy krzywej fotopletyzmoigraficznej. Natomiast wzorcowi „późnemu” (pola awaskularne) obserwowanemu w kapilaroskopii odpowiadała krzywa fotopletyzmoigraficzna o niskiej amplitudzie w fotopletyzmoigrafii. Autorzy podkreślają, że w późnym stadium twardziny układowej dochodzi do uszkodzenia śródbłonna, włóknienia naczyń i do dysfunkcji tętnic obwodowych, przez co mają one osłabioną pulsacyjność. Badacze uznali fotopletyzmoografię za bezpieczną, nieinwazyjną metodę badania, która jednocześnie dobrze ocenia stan tętnic obwodowych u chorych na twardzinę układową z objawem Raynauda (Rosato i wsp. 2010). Warto jednak zauważyć, że z drugiej strony sugeruje się, iż ocena amplitudy może nie stanowić najlepszego wskaźnika do oceny krzywej fotopletyzmoigraficznej z uwagi na mnogość czynników, które mogą mieć na nią wpływ np.: ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, wiek (Schüller 1998, Rosato i wsp. 2010, Hahn i wsp.). Jednocześnie dużą amplitudę najczęściej obserwuje się przy prawidłowej krzywej fotopletyzmoigraficznej, średnią przy krzywej świadczącej o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii), a niską gdy mamy do czynienia ze znacznymi zaburzeniami przepływu.

Hahn M i wsp. zbadali z kolei reakcję naczyń krwionośnych po ekspozycji na zimno. Wpływ miejscowego ochłodzenia rąk w temperaturze 16°C przez 5 minut ocenili u 10 chorych na twardzinę układową z wtórnym objawem Raynaud’a oraz u 10 osób zdrowych. Oceniano 3 i 4 palec obu rąk. Czujnik fotopletyzmoigrafu umieszczono pod opuszką schładzanego palca oraz jednego palca w sąsiedztwie. Po 5 minutach ekspozycji na zimno palce nagrzewano do temperatury wyjściowej. W czasie badania wykonywano również kapilaroskopię. Średni spadek temperatury po ochłodzeniu palca wynosił 3,5°C (min. 0,8°C, max. 7,1°C) u zdrowych, natomiast u chorych na twardzinę układową z wtórnym objawem Raynaud’a o 2,7°C (min. 1,7°C, max. 3,9°C). Badacze zaobserwowali, że efekt lokalnego schłodzenia wykazuje istotne różnice pomiędzy zdrową kontrolą a pacjentami z twardziną układową. U zdrowych osób reakcja skurczowa naczyń ochładzanego palca prezentowała w obrazie krzywej fotopletyzmoigraficznej charakterystyczny spadek jej amplitudy i następujący wzrost po

zakończeniu ekspozycji na zimno. Co ważne nie obserwowano zmian w sąsiednim badanym palcu, co sugeruje, że chwilowe zmiany naczyniowe u osób zdrowych mają jedynie efekt miejscowy schładzanego palca. Natomiast u chorych na twardzinę układową z wtórnym objawem Raynauda obserwowano znamienne spadki amplitudy sygnału krzywej fotopletyzmoграфicznej w obu badanych palcach: schładzanym i sąsiednim. Hahn i wsp. zwracają uwagę, że w przeciwieństwie do osób zdrowych, u chorych na twardzinę układową z wtórnym objawem Raynauda obraz krzywej fotopletyzmoграфicznej był nieprawidłowy już przed badaniem, co potwierdza tło naczyniowe tego schorzenia (Hahn i wsp. 1999).

W przeprowadzonych przez nas badaniach spośród obserwowanych odchyleń w badaniu fotopletyzmoграфicznym w grupie chorych na AA najczęściej stwierdzano krzywą świadczącą o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii) (63,5%), rzadziej krzywą obrazującą znaczne zaburzenia przepływu (36,5%). Po zsumowaniu wszystkich nieprawidłowości 34,9% chorych na AA prezentowała niewielkie natężenie zmian w badaniu fotopletyzmoграфicznym, u 23,8% odnotowano średnie, a u 28,6% obserwowano duże natężenie zmian. U 12,7% chorych na AA badanie fotopletyzmoграфiczne nie wykazało odchyleń. Częściej obserwowano zaburzenia u chorych na AT/AU w porównaniu do chorych na AAC. W grupie chorych na AT/AU duże natężenie zmian odnotowano u 34,8% chorych, natomiast u chorych na AAC duże natężenie zmian stwierdzono u 25,0% grupy. Różnice te nie wykazały jednak istotności statystycznej. W grupie kontrolnej 50 zdrowych ochotników u 46,0% obraz fotopletyzmoграфiczny oceniono jako prawidłowy, a w pozostałych przypadkach obserwowano niewielkie natężenie zmian. Z nieprawidłowości odnotowano jedynie krzywą świadczącą o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii).

Zarówno w grupie chorych na AA, AAC jak i AT/AU w odniesieniu do populacji zdrowej wykazano istotnie częstsze występowanie zmian w badaniu fotopletyzmoграфicznym. Nie wykazano jednak różnic w omawianym badaniu pomiędzy populacjami AAC i AT/AU. W przeprowadzonym przez nas badaniu fotopletyzmoграфicznym u chorych na AA nie stwierdziliśmy korelacji jego wyników ze współwystępowaniem zmian paznokciowych, chociaż każde z tych badań z osobna okazało się u chorych na AA istotnie nieprawidłowe względem badanych osób zdrowych. Wyniki badania fotopletyzmoграфicznego u chorych na AA nie korelowały również z poziomami stężeń selektywnych (selektywny E, selektywny L i selektywny P). Niezależnie jednak od braku powyżej wymienionych zależności, nieprawidłowości w zakresie przepływów naczyniowych w palcach rąk mogą stanowić poparcie dla teorii naczyniowej w patogenezie tego schorzenia, a obserwowane przez nas nieprawidłowe krzywe fotopletyzmoграфiczne mogą być efektem zwężenia naczyń w wyniku obrzęku śródbłonna i powstawania zakrzepów w ich świetle (Cormia i Ernyey 1961, Popchristov i wsp. 1968,

Rossi i wsp. 1997, Wang i McElwee 2011). Należałoby się zastanowić też, czy w sytuacji gdy wynik omawianego badania wykazuje nieprawidłowości, nie byłoby celowym wdrożenie leków naczyniowych.

W diagnozowaniu chorób tętnic obwodowych wykorzystywane mogą być różne metody jak tomografia komputerowa, arteriografia, angiografia rezonansu magnetycznego. Jednak wymienione badania mają ograniczoną dostępność, są kosztowne i nierzadko inwazyjne. W przeciwieństwie do powyższych fotopletyzmiografia i kapilaroskopia stanowią bezbolesną, relatywnie niedrogą opcję, pozbawioną istotnych przeciwwskazań i co więcej działań niepożądanych. Warto też zauważyć, że nie ma tu ograniczeń w częstotliwości ich powtarzania.

5.4. Podsumowanie i omówienie najważniejszych aspektów uzyskanych wyników badań.

Łysienie plackowate jest schorzeniem charakteryzującym się złożoną patogenezą, której wiele elementów nie zostało wyjaśnionych. Jedną z kardynalnych cech obrazu histopatologicznego jest nacieki komórek zapalnych wokół mieszków włosowych i naczyń brodawki włosa w obrębie skóry wyłysiałej (Lever 1990). Biochemicznym markerem zaangażowania naczyń w kaskadę procesu zapalnego są selektyny (Gołąb i wsp. 2002). Dostępne do tej pory publikacje dowodziły jedynie zwiększonej ekspresji selektyny E na powierzchni śródbłonna u chorych na AA (Nickoloff i Griffiths 1991, Rilo i wsp. 1994, Ghersetich i wsp. 1996, Toyoda i wsp. 2001, Simonetti i wsp. 2004). Nie spotkano się z pracami podejmującymi się oceny stężenia rozpuszczalnych form selektyn w surowicy krwi chorych na AA.

W niniejszej pracy u chorych na AA oznaczyliśmy surowicze stężenia rozpuszczalnych form selektyny E, selektyny L i selektyny P. Wykonaliśmy również badanie kapilaroskopowe i fotopletyzmiograficzne celem nieinwazyjnej oceny naczyń palców rąk.

Jednym z najistotniejszych wyników przedstawianego projektu, jest uzyskanie istotnie wyższego u chorych na AA w porównaniu do populacji zdrowej stężenia wszystkich trzech selektyn (selektyny E, selektyny L i selektyny P). Surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E i selektyny L dodatkowo korelowały z ciężkością choroby, selektyny E z jej aktywnością. Natomiast surowicze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny L okazało się dodatkowo korelować z obecnością

anomalię płytek paznokciowych i być znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną chorych na łuszczycę. Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że selektyna E może być zaangażowana w patomechanizm łysienia, a selektyna L onychopatii. Zaobserwowane w niniejszej pracy znamienne wyższe stężenia wszystkich badanych selektyn daje podstawy do rozważenia wdrożenia do leczenia AA nowych metod terapeutycznych mających na celu blokowanie selektyn E, L i P. Tym bardziej, że leki te są obecnie z dobrym efektem stosowane w ramach badań klinicznych w grupie chorych na łuszczycę (Erhardt i wsp. 2004, Kneuer i wsp. 2006). Wyniki tych badań sugerują, że stosowanie przeciwciał przeciwko trzem selektynom jednocześnie pozwala uzyskać najlepszy efekt terapeutyczny w leczeniu łuszczycy u myszy C3H/HeJ (Schön 2002). Jednym z leków wykazujących takie działanie jest bimosiamoza (Erhardt i wsp. 2004). W przypadku AA obiecującym lekiem mogłaby być miejscowa aplikacja preparatu blokującego selektyny. Poszukuje się również sposobu dostarczenia substancji czynnej w miejsce zapalenia. Obiektem badań są liposomy, służące jako nośnik leku. Omawiane struktury pęcherzykowe zbudowane z podwójnej warstwy lipidów miałyby transportować w swoim wnętrzu substancję leczniczą, a opłaszczające je przeciwciała monoklonalne kierować do właściwej tkanki, przy czym jednym z rozważanych celów dla przeciwciał są właśnie selektyny (Erhardt i wsp. 2004, Kneuer i wsp. 2006).

Także wyniki badania kapilaroskopowego i fotopletyzmograficznego różniły się istotnie u chorych na AA w porównaniu do populacji zdrowej. Jednak nie korelowały one z obecnością zmian paznokciowych ani ze stężeniami selektyn. Nieprawidłowe obrazy, omawianych w prezentowanej pracy, badań nieinwazyjnych mogą odzwierciedlać nieprawidłowości naczyniowe, które zdaniem niektórych badaczy mają miejsce w AA. Najczęściej jest opisywany obrzęk ściany naczyń oraz obecność zakrzepów w ich świetle, które ostatecznie prowadzą do zaburzeń ukrwienia (Cormia i Ernyey 1961, Popchristov i wsp. 1968, Lever 1990, Rossi i wsp. 1997, Wang i McElwee 2011).

6. WNIOSKI.

1. Selektyny odgrywają istotną rolę w patomechanizmie łysienia plackowatego, na co wskazuje:

- wyższe stężenie surowicze ich rozpuszczalnych form w porównaniu z osobami zdrowymi,
- wyższe stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny E i selektyny L w grupie chorych na łysienie plackowate o cięższym przebiegu, w tym u chorych na łysienie plackowate całkowite/uogólnione,
- wyższe stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny E w aktywnej fazie choroby,
- ich porównywalne, lub wyższe stężenie w odniesieniu do grupy chorych na łuszczycę.

2. Jednym z istotnych elementów patogenezy łysienia plackowatego są zaburzenia mikrokrążenia, o czym świadczą:

- podwyższone surowicze stężenia rozpuszczalnej formy selektyny E, selektyny L i selektyny P,
- odchylenia w obrazie kapilaroskopowym wałów paznokciowych,
- nieprawidłowości w badaniu fotopletyzmo graficznym palców rąk.

3. Obecność zmian paznokciowych stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych na łysienie plackowate, co wynika z częstego współistnienia z łysieniem plackowatym całkowitym/uogólnionym oraz z wyższych surowiczych stężeń rozpuszczalnej formy selektyny L w porównaniu z grupą badaną bez zmian paznokciowych.

4. Selektyny stanowią mogą dogodny punkt uchwytu dla nowych metod terapeutycznych, co wynika z mniejszego stężenia selektyny E w surowicy chorych na łysienie plackowate, których poddawano leczeniu miejscowemu w porównaniu z grupą chorych nieleczonych oraz z ich porównywalnego, lub wyższego surowiczego stężenia do tego obserwowanego u chorych na łuszczycę, zwłaszcza w kontekście obiecujących doniesień o skuteczności leków blokujących selektyny w przebiegu łuszczycy.

7. PIŚMIENNICTWO.

1. **Adams BB**, Lucky AW. Colonization of alopecia areata and vitiligo. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 364-366.
2. **Abrams JR**, Kelley SL, Hayes E i wsp. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; 192: 681-694.
3. **Akhyani M**, Farnaghi F, Seirafi H i wsp. The Association between Nuchal Nevus Flammeus and Alopecia Areata: A Case-Control Study. *Dermatology* 2005; 211: 334-337.
4. **Alexiewicz M**. Ocena wyników leczenia niektórych typów wyłysień ze szczególnym uwzględnieniem alopecia areata. Rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych. Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań 1998.
5. **Alkhalifah A**, Alsantali A, Wang E i wsp. Alopecia areata update. Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010;2: 177-188.
6. **Baraczka K**, Nekam K, Terez P i wsp. Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-selectin) In the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 49-54.
7. **Bartosińska J**, Chodorowska G, Krasowska D i wsp. Przydatność kapilaroskopii do oceny zmian naczyniowych o charakterze angiogenezy w łuszczycy. *Postępow Dermatol Alergol* 2008; 6: 276-282.
8. **Bartosińska J**, Chodorowska G. Autorska propozycja klasyfikacji obrazów kapilaroskopowych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej. *Post Dermatol i Alergol* 2009; 1: 17-24.
9. **Bartosińska J**, Chodorowska G, Juszkiewicz-Borowiec M i wsp. Kapilaroskopowa ocena zmian naczyniowych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej. *Dermatol Klin* 2010; 12: 85-89.
10. **Beeh KM**, Beier J, Meyer M i wsp. Bimosiamose, an inhaled small-molecule pan-selectin antagonist, attenuates late asthmatic reactions following allergen challenge in mild asthmatics: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical cross-over-trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 233-241.
11. **Blaumeister B**, van der Goot I, Fimmers R i wsp. Familial aggregation of alopecia areata. *J Acad Dermatol* 2006; 54: 627-632.

12. **Blann AD**, Sanders PA, Herrick A. i wsp. Soluble L-selectin in the connective tissue diseases. *Br J Haematol* 1996; 95: 192-194.
13. **Blann AD**, Herrick A, Jayson MIV. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 814-819.
14. **Bodemer C**, Peuchmaur m, Fraitag S i wsp. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 112-116.
15. **Bon AM**, Happle R, Itin PH. Renbök Phenomenon in Alopecia areata. *Dermatology* 2000; 201: 49-50.
16. **Borska L**, Fiala Z, Krejsek J i wsp. Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006; 55: 699-706.
17. **Brocker EB**, Echtenacht-Happle K, Hamm H i wsp. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 564-568.
18. **Broniarczyk-Dyła G**, Pajor A. Łysienie plackowate jako choroba psychosomatyczna. *Dermatol Estet* 2011; 13: 234-240.
19. **Broniarczyk-Dyła G**, Żak-Prelich M, Arkuszewska C i wsp. Występowanie znamienia naczyniowego płaskiego na skórze karku i chorych z różnymi postaciami łysienia plackowatego. *Post Dermatol Alergol* 1999; 16: 185-188.
20. **Brzezińska-Wcisło L**, Lis A, Kamińska A i wsp. Fizjologia i patologia wzrostu i utraty włosów na głowie u człowieka 2003; 5: 260-266.
21. **Brzezińska-Wcisło L**, Lis-Święty, Wcisło-Dziadecka D i wsp. Najczęstsze choroby skóry głowy owłosionej wieku dziecięcego. *Post Dermatol Alergol* 2009; 5: 257-269.
22. **Burgdorf WHC**, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologia*. Tom II Wyd. Czelej. Lublin 2010. Wydanie II polskie: 1074-1076.
23. **Caproni M**, Volpi W, Giomi B i wsp. Cellular adhesion molecules in chronic urticaria: modulation of serum levels occurs during levocetirizine treatment. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1270-1274.
24. **Carmona C**, Pineyro I, Martinez M i wsp. Soluble E-L-selectin levels in psoriatic patients treated with cyclosporine. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 297-299.
25. **Carroll JM**, Mc Elwee J, King LE i wsp. Gene Array Profiling and Immunomodulation Studies Define a Cell-Mediated Immune Response Underlying the Pathogenesis of Alopecia Areata in a Mouse Model and Humans. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 392-402.

26. **Chen WCh.** Alopecia areata universalis Sparing Nevus flammeus. *Dermatology* 2005; 210: 227-228.
27. **Christoph T,** Müller Röver S, Audring H i wsp. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000; 142: 862-873.
28. **Ciołkiewicz M,** Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA. Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 175-180.
29. **Colombe BW,** Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol* 1999; 4: 216-219.
30. **Cornia FE,** Ernyey A. Circulatory changes in alopecia. *Arch Dermatol* 1961; 84: 114-131.
31. **Crowder JA,** Frieden IJ, Price VH. Łysienie plackowate (Alopecia areata) u noworodków i niemowląt. *Dermatologica* 2002; 5: 38-40.
32. **d'Auria L,** Cordiali FP, Pietravelle M i wsp. The serum levels of sE-selectin are increased in patients with bullous pemphigoid or pemphigus vulgaris. Correlation with the number of skin lesions and recovery after corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 59-64.
33. **Denton CP,** Bickerstaff, Shiwen X i wsp. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1048-1054.
34. **Dziankowska-Bartkowiak B,** Żebrowska A, Erkiert-Polguj A i wsp. Selected selectins and integrins in skin lesions of systemic sclerosis (in Polish). *Postępy Dermatol Alergol* 2007; 6: 256-262.
35. **Dunlop LC,** Skinner MP, Bendall LJ i wsp. Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein *J Exp Med* 1992; 175: 1147-1150.
36. **Dy LC,** Whiting DA. Histopathology of alopecia areata, acute and chronic: Why it important to the clinician? *Dermatol Ther* 2011; 24: 369-374.
37. **Dymicka-Piekarska V,** Matowicka-Karna J, Osada J. Changes in platelet CD 62P expression and soluble P-selectin concentration in surgically treated colorectal carcinoma. *Adv Med Sci* 2006; 51: 304-308.
38. **Emel G,** Nuri Ö, Örum H i wsp. Elevated platelet-monocyte complexes in patients with psoriatic arthritis. *Platelets* 2009; 20: 493-497.
39. **Erdem T,** Güleç AI, Aktas A i wsp. Increased serum level of P-selectin in patients with lichen planus. *Yonsei Med J* 2004; 45: 215-218.
40. **Erhardt C,** Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Rev* 2004; 56: 527-549.

41. **Fan X**, Shangguan L, Li M i wsp. Functional polymorphism of the FAS/FASLG genes are associated with risk of alopecia areata in a Chinese population: a case-control analysis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 340-344.
42. **Feldman SR**, Fleischer AB, Reboussin DM i wsp. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 183-188.
43. **Finner AM**. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther.* 2011; 24: 348-354.
44. **Fredriksson T**, Pettersson U. Severe psoriasis- oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-244.
45. **Fremont AJ**. Adhesion molecules. *Journal of Clinical Pathology* 1998; 263: 8468-8469.
46. **Freyschmidt-Paul P**, Seiter S, Zöller M i wsp. Treatment with an anti-CD44v10-specific antibody inhibits the onset of alopecia areata in C3H/HeJ Mice. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 653-657.
47. **Freyschmidt-Paul P**, Ziegler A, McElwee KJ i wsp. Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (Takrolimus). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 405-409.
48. **Font J**, Pizcueta P, Ramos-Casals M i wsp. Increased serum levels of soluble L-selectin (CD62L) in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 169-174.
49. **Fujita T**, Fujimoto M, Matsushita T i wsp. Phase-Dependent Roles of E-Selectin during Chronic Contact Hypersensitivity Responses. *American J Pathol* 2007; 170: 1649-1658.
50. **Furue M**, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999; 140: 67-72.
51. **Garbaraviciene J**, Diehl S, Varwig D i wsp. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol* 2010; 19: 736-741.
52. **Garcia-Hernandez MJ**, Torres MJ, Palomares JC. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 185.
53. **Ghersetich I**, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1996; 35: 28-33.

54. **Gilhar A**, Landau M, Assy B i wsp. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on SCID mice. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1357-1362.
55. **Gilhar A**, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117: 2019-2027.
56. **Gołąb J**, Jakóbsiak M, Lasek W. Immunologia. w: Krążenie limfocytów. Gołąb J. Wydawnictwo PWN, Warszawa 2002: 103-117.
57. **Groves RW**, Kapahi P, Barker JN i wsp. Detection of circulating adhesion molecules in erythrodermic skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 32-36.
58. **Gruschwitz MS**, Hornstein P, Driesch D. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 184-189.
59. **Gupta MA**, Gupta AK. Psychodermatology: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 1030-1046.
60. **Hahn M**, Hahn C, Jünger M i wsp. Local Cold Exposure Test with a New Arterial Photoplethysmographic Sensor in Healthy Controls and Patients with Secondary Raynaud's Phenomenon. *Microvasc Res* 1999; 57:187-188.
61. **Happle R**, Klein HM, Mecher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 214-218.
62. **Hoffmann R**, Eicheler W, Huth A i wsp. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 153-158.
63. **Hara H**, Sugita E, Sato R i wsp. Plasma selectin levels in patients with Graves' disease. *Endocr J* 1996; 43: 709-713.
64. **Hordinsky MK**. Clinical presentations of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001; 14: 291-296.
65. **Hunter N**, Shaker O, Marei N i wsp. Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers. *J Dermatol Treatm* 2011; 22: 2-10.
66. **Ihm CW**, Han JH. Diagnostic value of exclamation mark hairs. *Dermatology* 1993; 186: 99- 102.
67. **Ihn H**, Sato S, Fujimoto M i wsp. Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1188-1192.

68. **Inaoki M**, Sato S, Shimada Y i wsp. Decreased expression levels of L-selectin on subsets of leucocytes and increased serum L-selectin in severe psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 484-492.
69. **Inaoki M**, Sato S, Shimada Y, Takehara K. Elevated serum levels of soluble L-selectin in patients with systemic sclerosis declined after intravenous injection of lipo-prostaglandin E1. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 78-82.
70. **Joss-Wichman E**, Broniarczyk-Dyła G. Współczesne poglądy na etiopatogenezę łysienia plackowatego. *Post Dermatol Alergol* 2005; 4: 189-198.
71. **Joss-Wichman E**, Sobieszcańska S, Broniarczyk-Dyła G. Wpływ czynników psychogennych na przebieg łysienia plackowatego. *Dermatol Estet* 2003; 5: 267-270.
72. **Juszkiewicz-Borowiec M**. Udział stresu w etiopatogenezie wybranych chorób skóry. *Przeegl Dermatol* 1999; 86: 61-65.
73. **Kalish RS**, Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity: the evidence is compelling. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 164-167.
74. **Kallas D**, Bożyłow W, Gwieździński Z i wsp. Cykl włosowy w świetle współczesnych poglądów. *Przeegl Dermatol* 1997; 6: 555-561.
75. **Kamińska-Winciorek G**. Dermatologia cyfrowa. w: Kapilaroskopowa ocena mikrokrążenia i Trichoskopia cyfrowa. Wydawnictwo Cornetis Wrocław 2008: 85-99 i 101-112.
76. **Katayama M**, Handa M, Ambo H i wsp. A monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for human GMP-140/P-selectin *J Immunol Methods* 1992; 153: 41-48.
77. **Kavak A**, Baykal C, Ozarmagan G i wsp. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39: 589-592.
78. **Kim DS**, Lee KY. Serum soluble E-L-selectin levels in Kawasaki Disease. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 283-286.
79. **Kitamura T**, Tamada Y, Kato M i wsp. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 462-464.
80. **Koçak Altintas AG**, Gül Duman SU. Bilateral keratoconus associated with Hashimoto's disease, alopecia areata and atopic keratoconjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 130-133.
81. **Koo JY**, Chantal TP. Psychodermatology. *Arch Dermatol* 1992; 128: 381-388.
82. **Kozłowska U**, Kozłowska A. Patofizjologia wzrostu i utraty włosów. *Przeegl Dermatol* 2001; 88: 19-25.
83. **Kneuer C**, Ehrhardt C, Radomski M i wsp. Selectins- potencial pharmacological targets? *Drug Discov Today* 2006; 11: 1034-1040.

84. **Kuryliszyn-Moskal A**, Klimiuk PA, Ciołkiewicz M. i wsp. Clinical significance of selected endothelial activation markers in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 1307-1313.
85. **Kuryliszyn-Moskal A**, Ciołkiewicz M, Dubicki A. Morfologiczne zmiany w badaniu kapilaroskopowym a kliniczny obraz zajęcia naczyń w przebiegu chorób autoimmunologicznych: toczenia rumieniowatego układowego i cukrzycy typu 1. *Ann Acad Med Stetin* 2010; 56: 73-79.
86. **Kuryliszyn-Moskal A**, Dubicki A, Zarzycki W i wsp. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 104-110.
87. **Lacueva L**, Guilabert A, Ferrando J. The expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 201-202.
88. **Lee KH**, Kim JY, Kang DS i wsp. Increased expression of endothelial cell adhesion molecules due to mediator release from human foreskin mast cells stimulated by autoantibodies in chronic urticarial sera. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 658-663.
89. **Lever WF**. Histopathology of the skin. Gundula Scharnburg-Lewer 1990: 223-224.
90. **Lis-Święty A**, Brzezińska-Wcisło L, Krauze E i wsp. Badanie stężenia E-selektyny w surowicy chorych z twardziną układową przed leczeniem i po leczeniu immunosupresyjnym. *Przegl Dermatol* 2005; 6: 92: 445-450.
91. **Lis-Święty A**, Brzezińska-Wcisło L, Wcisło-Dziadecka D i wsp. Badanie stężenia E-selektyny w surowicy u chorych z chorobą Raynauda i twardziną układową. *Post Dermatol Alergol* 2005; 5: 250-254.
92. **Long JW**, Tao J, Pi XM i wsp. Effect of narrow-band UVB phototherapy on soluble cell adhesion molecules in patients with psoriasis vulgaris. *J Int Med Res* 2010; 38: 1507-1512.
93. **Lubetzki KI**, Virozov Y, Klar A. Myasthenia gravis and alopecia areata. *J Neurol* 1998; 50: 578
94. **Ludwig RJ**, Bergmann P, Garbaraviciene J i wsp. Platelet, Not Endothelial, P-E-selectin expression Contributes to Generation of Immunity in Cutaneous Contact Hypersensitivity. *Am J Pathol* 2010; 176: 1339-1345.
95. **Macierowska E**, Kaczmarek M, Kondej-Muszyńska K i wsp. Łysienie plackowate i bielactwo u dzieci, a rola patogenetyczna procesu autoimmunologicznego. *Nowa Pediatria* 2003; 1: 9-16.
96. **Madani S**, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 549-566.

97. **Marazuela M**, Sanchez-Madrid F, Acevedo A i wsp. Expression of vascular adhesion molecules on human endothelia in autoimmune thyroid disorders. *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 328-334.
98. **Martinez-Mir A**, Zlotogorski A, Christiano AM. Search for susceptibility genes in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2005; 10: 281-282.
99. **Matsuda Y**, Hara J, Osugi Y i wsp. Serum levels of soluble adhesion molecules in stem cell transplantation-related complications. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 977-982.
100. **McDonagh AJ**, Messenger AG. The aetiology and pathogenesis of alopecia areata. *J Dermatol Sci* 1994; 7: 125-135.
101. **McElwee KJ**, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A i wsp. Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 11-16.
102. **McElwee KJ**, Hoffman R, Freyschmidt-Paul P i wsp. Resistance to alopecia areata in C3H/EeJ mice is associated with increased expression of regulatory cytokines and failure to recruit CD4+ and CD8+ cells. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1426-1433.
103. **McElwee KJ**, Sung-Wook Park MY, Ross EK i wsp. What Can We Learn from Animal Models of Alopecia areata. *Dermatology* 2005; 211: 47-53.
104. **McMichael AJ**. The genetic epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 36-43.
105. **Megiorni F**, Pizzuti A, Mora B i wsp. Genetic association of HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population. *Br J Dermatol* 2011; 165: 823-827.
106. **Michalska-Jakubus M**, Chodorowska G, Krasowska D. Kapilaroskopia wężu paznokciowego. Mikroskopowa ocena zmian morfologicznych mikrokrążenia w twardzinie układowej. *Post Dermatol Alergol* 2010; 2: 106-118.
107. **Miyazaki Y**, Yamamoto T, Watanabe K i wsp. Alopecia universalis with Zumbusch-Type Generalized Pustular Psoriasis. *Dermatology* 2002; 204: 308-309.
108. **Molad Y**, Buyon J, Anderson DC i wsp. Intravascular neutrophil activation in systemic lupus erythematosus (SLE): dissociation between increased expression of CD11b/CD18 and diminished expression of L-selectin on neutrophils from patients with active SLE. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 71: 281-286.
109. **Morita H**, Kitano Y, Kawasaki N. Elevation of serum-soluble E-selectin in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1995; 10: 145-150.

110. **Nakamura M**, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol* 2003; 149: 718-730.
111. **Nickoloff BJ**, Griffiths CE. Aberrant intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by hair-follicle epithelial cells and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by vascular cells are important adhesion-molecule alterations in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 91-92.
112. **Odoriso T**, Cianfarani F, Failla CM i wsp. The placenta factor in skin angiogenesis. *J Dermatol Sci* 2006; 41: 11-19.
113. **Olewicz-Gawlik A**, Danczak-Pazdrowska A, Klama K i wsp. Increased serum levels of soluble E-selectin and P-selectin in patients with localized scleroderma. 17th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Paryż 17-21 wrzesień 2008. Plakat 0238.
114. **Olsen EA**, Hordinsky MK, Price VH i wsp. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 440-447.
115. **Oostingh GJ**, Ludwig RJ, Enders S i wsp. Diminished lymphocyte adhesion and alleviation of allergic responses by small-molecule- or antibody-mediated inhibition of L-selectin functions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 90-97.
116. **Paus R**, Nickoloff BJ, Ito T. A "hairy" privilege. *Trends Immunol* 2005; 26: 32-40.
117. **Paus R**, Slominski A, Czarnecki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med* 1993; 66: 541-554.
118. **Peereboom-Wynia JD**, Beek CH, Mulder PG i wsp. The trichogram as a prognostic tool in alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 280-282.
119. **Perret CM**, van Baar HM, van Vlijmen IM i wsp. Abnormal expression of Ki-67 antigen in hair follicle of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 1161-1164.
120. **Pestelli E**, Floriani I, Fabbri P i wsp. Cetirizine modulates adhesion molecule expression in a double-blind controlled study conducted in psoriatic patients. *Int J Tissue React* 2003; 25: 1-8.
121. **Petukhova L**, Cabral RM, Mackay-Wiggan J i wsp. The genetics of alopecia areata: What's new and how will it help our patients? *Dermatol Ther* 2011; 24: 326-336
122. **Picardi A**, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 118-136.

123. **Picker LJ**, Kishimoto TK, Smith CW i wsp. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991; 349: 796-799.
124. **Polek A**, Sobiczewski W, Matowicka-Karna J. P-selektyna i jej rola w powstawaniu chorób. *Postępy Hig Med Dosw* 2009; 63: 465-470.
125. **Popchristov P**, Konstantinov A, Obreshkova E. The blood vessels of the scalp in patients with alopecia areata before and after corticosteroid therapy. *Br J Derm* 1968; 80: 753-757.
126. **Price VH**. Alopecia areata: clinical aspects. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 68.
127. **Rebora A**, Guarrera M. Kenogen. A New Phase of the Hair Cycle? *Dermatology* 2002; 205: 108-110.
128. **Reefman E**, Kuiper H, Limburg PC i wsp. Type I interferons are involved in the development of ultrafiolet B- induced inflammatory skin lesions in systemic lupus erythaematosus patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 11-18.
129. **Regezi JA**, Dekker NP, MacPhail LA i wsp. Vascular adhesion molecules in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81: 682-690.
130. **Reich M**, Niess JH, Zwacka G i wsp. Elevated nonspecific plasma proteins in allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 60-65.
131. **Rilo HLR**, Carroll PB, Subbotin V i wsp. E-selectin and interleukin-2 receptor α -chain expression in alopecia universalis. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 33-36.
132. **Rivitti EA**. Alopecia areata: a revision and update. *An Bras Dermatol* 2005; 80: 57-68.
133. **Ro BI**, Chung YS, Tak WJ. A clinical study on alopecia areata. *Kor J Dermatol* 2002; 40: 791-800.
134. **Rosato E**, Rossi C, Borghese F i wsp. The different photoplethysmographic patterns can help to distinguish patients with primaty and sclerodermic Raynaud Phenomen. *Am J Med Sci* 2010; 340: 457-461.
135. **Rossi R**, Bianco DE, Isolani D i wsp. Possible involvement of neuropeptidergic sensory nerves in alopecia areata. *Neuroreport* 1997; 24: 1135-1138.
136. **Rottman JB**, Smith TL, Ganley KG i wsp. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin α Ebeta7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest* 2001; 81: 335- 347.
137. **Rubisz-Brzezińska J**, Bendkowski W. Obraz kapilaroskopowy wałów paznokciowych rąk w łysieniu plackowatym. *Przeegl Dermatol* 1979; 46: 471-475.

138. **Russel AI**, Graham DSC, Chadha S i wsp. No association between E- and L-selectin genes and SLE: soluble L-selectin levels do correlate with genotype and a subset in SLE. *Genes and Immunity* 2005; 6: 422-429.
139. **Rzepa T**, Szepietowski J, Żaba R. Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry. Wrocław, Cornetis 2011: 112-139.
140. **Safari KH**. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey (letter). *Arch Dermatol* 1992; 128: 702.
141. **Sander O**, Sunderkötter C, Kötter I i wsp. Kapillarmikroskopie. Durchführung und nomenklatur. *Z Rheumatol* 2010; 69: 253-262.
142. **Schleiffenbaum B**, Spertini O, Tedder TF. Soluble L-selectin is present in human plasma at high levels and retains functional activity. *J Cell Biol* 1992; 119: 229-238.
143. **Schön MP**. Inhibitors of selectin functions in the treatment of inflammatory skin disorders. *Ther Clin Risk Manag* 2005; 1:201-208.
144. **Schüler R**. Apparative Gefäßdiagnostik. ISLE Verlag Ilmenau 1998: 57-66.
145. **Sesin CA**, Xiaoming Y, Esmon CT i wsp. Shedding of endothelial protein C receptor contributes to vasculopathy and renal injury in lupus: In vitro evidence. *Kidney Int* 2005; 68: 110-120.
146. **Sfikakis PP**, Tsokos GC. Clinical use of the measurement of soluble cell adhesion molecules in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 241-246.
147. **Sharma VK**, Dawn G, Kumar B. Profile of Alopecia Areata in Northern India. *Int J Dermatol*. 1996; 35, 22-27.
148. **Sharma VK**, Muralidhar S, Kumar B. Reappraisal of Ikeda's classification of alopecia areata: analysis of 356 cases from Chandigarh, India. *J Dermatol* 1998; 2: 108-111.
149. **Shen J**, T-To SS, Schrieber L i wsp. Early E-Selectin, VCAM-1, ICAM-1, and late major histocompatibility complex antigen induction on human endothelial cells by flavivirus and modulation of adhesion molecule expression by immune cytokines. *J Virol* 1997; 71: 9323-9332.
150. **Shimada Y**, Hasegawa M, Takehara K i wsp. Elevated serum L-selectin levels and decreased L-selectin expression on CD8+ lymphocytes in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 474-479.
151. **Siebenharr F**, Sharov AA, Peters EMJ i wsp. Substance P as an Immunomodulatory Neuropeptide in a Mouse Model for Autoimmune Hair Loss (Alopecia Areata). *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1489-1497.

152. **Simonetti O**, Lucarini G, Bernardini ML i wsp. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (surviving and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2004; 150: 940-948.
153. **Skinner RB**, Light WH, Bale GF i wsp. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1419.
154. **Smith AD**, Streilein RD, Hall RP. Neutrophil CD11b, L-selectin and Fc IgA receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1109-1017.
155. **Sperling LC**. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1-17.
156. **Spertini O**, Schleiffenbaum B, White Owen C i wsp. ELISA for quantitation of L-selectin shed from leukocytes in vivo. *J Immunol Methods* 1992; 156: 115-123.
157. **Springer TA**. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990. 346: 425-434.
158. **Spronk PE**, Bootsma H, Huitema MG i wsp. Level of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a long term prospective study. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 439-444.
159. **Stefanato CM**. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology* 2010; 56: 24-38.
160. **Subramaniam M**, Koedam JA, Wagner DD. Divergent fates of P- and E-selectins after their expression on the plasma membrane. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 791-801.
161. **Sun J**, Silva KA, McElwee KJ i wsp. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results. *Exp Dermatol* 2008; 17: 793-805.
162. **Szepietowski J**, Bielecka E, Szybejko-Machaj G i wsp. Współistnienie liszaja płaskiego i łysienia plackowatego. Opis przypadku. *Przegl Dermatol* 1996; 3: 223-227.
163. **Szepietowski J**, Miklaszewska M, Wąsik F. Choroby włosów. *Dermatologia pediatryczna*. Tom II. Wydawnictwo Volumed Wrocław 2000: 601-606.
164. **Takeichi S**, Kubo Y, Murao K i wsp. Coexistence of giant blue nevus of the scalp with hair loss and alopecia areata. *J Dermatol* 2011; 38: 377-381.
165. **Tam FWK**. Role of selectins in glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 1-3.
166. **Tam LS**, Fan B, EK L i wsp. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1479-1484.

167. **Tamagawa-Mineoka R**, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 621-626.
168. **Tan E**, Tay YK, Goh CL i wsp. The pattern of alopecia areata in Singapore- a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41: 748-753.
169. **Tanaseanu C**, Tudor S, Tamsulea I i wsp. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP- selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur J Med Res* 2007; 12: 145-151.
170. **Thein C**, Strange P, Hansen ER i wsp. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res* 1997; 289: 384-388.
171. **Thomson AW**, Nalesnik MA, Rilo HR i wsp. ICAM-1 and E-selectin expression in lesional biopsies of psoriasis patients responding to systemic FK 506 therapy. *Autoimmunity* 1993; 15: 215-223.
172. **Thomson W**, Shapiro J. Alopecia areata: understanding and coping with hair loss. Wydawnictwo Johns Hopkins University 1996.
173. **Tobin DJ**, Gardner SH, Luther PB i wsp. A natural canine homologue of alopecia areata in humans. *Br J Dermatol* 2003; 149: 938-950.
174. **Tobin DJ**, Hann SK, Song MS i wsp. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-724.
175. **Tobin DJ**, Hann SK, Song MS i wsp. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997; 133: 57-61.
176. **Tosti A**, Fanti PA, Morelli R i wsp. Trachyonychia associated with alopecia areata: a clinical and pathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 266- 270.
177. **Tosti A**, La Placa M, Placucci F i wsp. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 443.
178. **Tosti A**, Morelli R, Bardazzi F i wsp. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 112-115.
179. **Tosti A**, Bardazzi F, Piraccini BM i wsp. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? *Soc Invest Dermatol* 1995; 104: 27-28.
180. **Tosti A**, Guidetti MS, Bardazzi F i wsp. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 199-201.

181. **Toyoda M**, Makino T, Kagoura M i wsp. Expression of neuropeptide-degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 46-54.
182. **Ushiyama S**, Laune TM, Moore KL i wsp. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin. *J Biol Chem* 1993; 268: 15229-15237.
183. **Valim V**, Assis LSS, Simoes MFJ i wsp. Correlation between serum E-selectin levels and panoramic nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1423-1427.
184. **van der Steen PH**, Boezeman JB, Happle R. Topical immunotherapy for alopecia areata: Re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. *Dermatology* 1992; 184: 198-201.
185. **van Moffaert M**. Psychodermatology: An overview. *Psychoter Psychosom* 1992; 58: 125-136.
186. **Virendra N**, Sehgal MD, Sanjiv JMD. Alopecia areata: past perceptions 2002; *Int J Dermatol*; 41: 189-190.
187. **Wang E**, McElwee KJ. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol Ther* 2011; 24: 337-347.
188. **Wang SJ**, Shohat T, Vadheim C i wsp. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994; 51: 234-239.
189. **Wasserman D**, Guzman-Sanchez DA, Scott K i wsp. Alopecia areata. Review. *Int J Dermatol* 2007; 46: 121-131 .
190. **Wasyłyszyn T**, Kozłowski W, Zabielski S i wsp. Łysienie plackowate w XXI wieku (I). Genetyczne podłoże choroby. *Dermatologia estetyczna* 2010; 12: 285-288.
191. **Wasyłyszyn T**, Kozłowski W, Zabielski S i wsp. Łysienie plackowate w XXI wieku (II). Leczenie i nowe koncepcje. *Dermatologia estetyczna* 2011; 13: 10-16.
192. **Wasyłyszyn T**, Kozłowski W, Zabielski S. Łysienie plackowate na przełomie wieków-stare i nowe poglądy na temat etiopatogenezy i leczenia. *Dermatol estet* 2006; 8: 11-20.
193. **Werth VP**, White WL, Sanchez MR i wsp. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 368-371.
194. **Wikramanayake TC**, Alvarez-Connelly E, Simon J i wsp. Heat treatment increases the incidence of alopecia areata in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress Champerones* 2010; 15: 985-991.

195. **Wolkerstorfen A**, Savelkoul HF, de Waard van der Spek FB I *wsp.* Soluble E-selectin and soluble ICAM-1 levels as markers of the activity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 302-306.
196. **Wu T**, Xie Ch, Wang HW i *wsp.* Elevated Urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF receptor-1, and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis. *J Immunol* 2007; 179: 7166-7175.
197. **Yamamoto T**, Matsuuchi M, Watanabe K i *wsp.* Correlation of soluble ICAM-1 and E-selectin in the peripheral blood of patients with generalized pustular psoriasis and their immunohistochemical localization. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 89-92.
198. **Yamane K**, Ihn H, Kubo M i *wsp.* Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 64-69.
199. **Yano S**, Nakamura K, Tamaki K. Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia areata patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 82-85.
200. **Zalewska-Janowska A**. *Psychodermatologia w alergologii. Alerg Astma Immun* 2010; 15: 109-117.
201. **Żak I**, Lewandowska E, Gnyp W. Selectin glycoprotein ligands. *Acta Biochim Pol* 2000; 47: 393-412.
202. **Żak-Prelich M**, Broniarczyk-Dyła G. Zmiany paznokciowe paznokci w łysieniu plackowatym. *Przegl Dermatol* 1993; 80: 240-245.
203. **Żak-Prelich M**, Dąbkowski J, Broniarczyk-Dyła G. Poszukiwanie dowodów na istnienie ostrego lub przewlekłego zakażenia wirusem cytomegalii u chorych z łysieniem plackowatym. *Dermatol Klin* 1999; 2: 67-69.
204. **Żebrowska A**, Sysa-Jędrzejowska A, Erkiert-Polguj A i *wsp.* Ekspresja wybranych integryn i selektyn w zmianach skórnych w opryszczkowatym zapaleniu skóry. *Post Dermatol Alergol* 2006; 23: 215-223.
205. **Zöllner TM**, Asadullah K. Selectin and L-selectin ligand binding: a bittersweet attraction. *J Clin Invest* 2003; 112: 980-983.

8. STRESZCZENIE.

Jedną z częstszych form łysienia niebliznowaciejącego jest łysienie plackowate [*alopecia areata* (AA)]. Schorzenie charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, może trwać wiele lat lub ustąpić samoistnie. W zależności od stopnia wyłysienia wyróżnia się łysienie plackowate ograniczone [*alopecia areata circumscripta* (AAC)], łysienie całkowite [*alopecia totalis* (AT)] i łysienie uogólnione [*alopecia universalis* (AU)]. Niezależnie od postaci choroby istnieje gotowość do wzrostu włosów, co wynika z zachowania w niezmienionej postaci mieszków włosowych w obrębie ognisk wyłysienia. Patomechanizm choroby nie jest do końca wyjaśniony. Wielu zwolenników zyskała hipoteza zaburzeń naczyniowych. Za pomocą lasera dopplerowskiego udokumentowano zmniejszenie przepływu krwi w skórze wyłysiałej u chorych na AA. Wykazano również pogrubienie ściany naczyń oraz obecność zakrzepów w ich świetle. Podnosi się, że nieprawidłowości naczyniowe mogą zaburzać proces angiogenezy w fazie anagenu, prowadząc ostatecznie do zaburzeń faz wzrostu włosa i ostatecznie do jego utraty. W patogenezie AA postuluje się również udział czynników infekcyjnych, stresu, zaburzeń ze strony układu nerwowego. Jednak najlepiej udowodnioną zdaje się być teoria autoimmunologiczna. Sugeruje się, że uszkodzenie mieszka włosowego w AA może mieć związek z naciekiem limfocytarnym. W badaniu histologicznym skóry wyłysiałej dominują nacieki limfocytarne zgromadzone wokół mieszków włosowych. Wydaje się, że zarówno limfocyty T pomocnicze, T regulatorowe, jak i limfocyty B mogą być zaangażowane w patomechanizm AA. Proces migracji leukocytów przez ścianę naczyń odbywa się w kilku etapach. Pierwszy kontakt przepływającego limfocyta z powierzchnią śródbłonna warunkują selektyny. Są to glikoproteiny i w zależności od budowy wyróżnia się trzy selektyny: selektynę E, selektynę L i selektynę P. Selektyny oprócz ekspresji na powierzchni komórek, mogą być oznaczane w surowicy krwi i płynach ustrojowych, gdzie występują pod postacią swoich rozpuszczalnych form. Te ostatnie mogą powstawać w wyniku „złuszczenia” fragmentu cząsteczki z powierzchni komórki, bądź na drodze alternatywnego składania genu. Istotnie wyższe surowicze stężenie rozpuszczalnych form poszczególnych selektyn wykazano w wielu jednostkach dermatologicznych m. in. u chorych cierpiących na łuszczycę, twardzinę układową czy atopowe zapalenie skóry. Natomiast u chorych na AA wykazano zwiększoną ekspresję selektyny E na powierzchni komórek śródbłonna w badaniu immunohistochemicznym skóry wyłysiałej. Wykazanie znamienne wyższych surowiczych stężeń rozpuszczalnych form selektyn w AA

mogłoby pozwalać na uwzględnienie w leczeniu AA nowych metod terapeutycznych mających na celu blokowanie selektyn E, L i P. Tym bardziej, że leki te są obecnie z dobrym efektem stosowane w ramach badań klinicznych w grupie chorych na łuszczycę.

Z uwagi na nieprzewidywalny i często długotrwały przebieg AA istnieje również potrzeba obiektywnej oceny nasilenia schorzenia oraz efektów stosowanej terapii. Dotychczas do takiej oceny, oprócz dokładnego określenia powierzchni ognisk łysienia oraz anomalii paznokciowych, wykorzystuje się badanie dermoskopowe i histopatologiczne. Zasadne wydaje się również u chorych na AA przeprowadzenie badań fotopletyzmograficznego i kapilaroskopowego, nieinwazyjnie oceniających naczynia dystalne, których nieprawidłowości mogą odgrywać rolę w patomechanizmie schorzenia.

Głównym celem podjętych badań była zatem ocena stężenia rozpuszczalnych form selektyn E, L i P w surowicy chorych na AA oraz porównanie ich z grupami kontrolnymi (chorzy na łuszczycę i osoby zdrowe). Podjęto również próbę oceny zależności pomiędzy ich stężeniem a ciężkością AA oraz łuszczycy. Celem niniejszego projektu była także analiza zależności surowiczego stężenia rozpuszczalnych form selektyn a wybranymi aspektami badania podmiotowego i przedmiotowego chorych na AA i łuszczycę. Dodatkowo oceniono odchylenia w obrazach badania kapilaroskopowego i fotopletyzmograficznego u chorych na AA i osób zdrowych.

Badaniami objęto 64 chorych na AA leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnie w Klinice Dermatologii UM w Poznaniu w wieku od 3 do 62 lat. W omawianej grupie znalazło się 40 chorych na AAC i 24 na AT/AU. Utworzono dwie grupy kontrolne. Pierwszą grupę kontrolną stanowiło 40 chorych na łuszczycę pospolitą, natomiast drugą 73 osoby zdrowe.

Oceny nasilenia klinicznego AA dokonano na podstawie badania przedmiotowego, dzieląc tych chorych na dwie podgrupy: AAC (postać ograniczona) i AT/AU (postać uogólniona). Pacjentów z łuszczycą poddano badaniu przedmiotowemu, podczas którego dokonano oceny nasilenia stanu zapalnego skóry w oparciu o wskaźnik PASI (wskaźnik ciężkości i rozległości łuszczycy). Oznaczenia stężeń rozpuszczalnych form selektyn w surowicy chorych na AA, łuszczycę i zdrowych ochotników przeprowadzono w oparciu o metodę immunoenzymatyczną ELISA. Badanie kapilaroskopowe (przy użyciu wideokapilaroskopu Nikon SMZ 800) wykonano u chorych na AA oraz 30 zdrowych ochotników, natomiast oceny fotopletyzmograficznej (przy pomocy fotopletyzmografu Rheoscreen Medis) dokonano u chorych na AA i 50 osób zdrowych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że surowicze stężenie selektyny L w przypadku chorych na AA jest istotnie wyższe niż u zdrowych ochotników oraz chorych na łuszczycę, co może wskazywać na szczególne zaangażowanie tej selektyny w rozwoju AA. Surowicze stężenie selektyny E i selektyny P w przypadku chorych na AA oraz na łuszczycę jest istotnie wyższe niż w populacji osób zdrowych, co może sugerować, że te selektyny mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju stanu zapalnego w obu dermatozach. Wykazano również istotnie wyższe stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny E i selektyny L w grupie chorych na łysienie plackowate o cięższym przebiegu, w tym u chorych na łysienie plackowate całkowite/uogólnione oraz istotnie wyższe stężenie surowicze rozpuszczalnej formy selektyny E w aktywnej fazie choroby. Zaobserwowano także znamienne mniejsze stężenie rozpuszczalnej formy selektyny E w surowicy chorych na AA, których poddawano leczeniu miejscowemu w porównaniu z grupą chorych nieleczonych.

W badaniu przedmiotowym zmiany w obrębie płytek paznokciowych stwierdzono u 48,4% chorych na AA, w tym głównie u chorych z ciężkimi postaciami schorzenia. Najczęściej spotykanymi odchyleniami były punktowate wgłębienia oraz podłużne pobruzdowanie, natomiast rzadszymi okazały się być szorstkość paznokci i oddzielanie się płytki paznokciowej. Udowodniono również zależność pomiędzy surowicznym stężeniem selektyny L a obecnością zmian paznokciowych.

Zanotowano istotne różnice w badaniu kapilaroskopowym i fotopletyzmo graficznym u chorych na AA w porównaniu do osób zdrowych, które jednak nie korelowały z obecnością nieprawidłowości paznokciowych ani ze stężeniem rozpuszczalnych form selektyn. Najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami naczyniowymi w obrazie kapilaroskopowym były pętle poskręcane i powiększone, natomiast rzadziej wybroczyny. W przeprowadzonym badaniu fotopletyzmo graficznym spośród obserwowanych odchyłeń w grupie chorych na AA najczęściej stwierdzono krzywą świadczącą o umiarkowanych zaburzeniach przepływu (mikroangiopatii), a rzadziej krzywą obrazującą znaczne zaburzenia przepływu. W diagnozowaniu chorób tętnic obwodowych powszechnie wykorzystywane metody takie jak tomografia komputerowa, arteriografia, angiografia rezonansu magnetycznego mają ograniczoną dostępność, są kosztowne i nierzadko inwazyjne. W przeciwieństwie do powyższych fotopletyzmo grafia i kapilaroskopia stanowią bezbolesną, pozbawioną istotnych przeciwwskazań oraz działań niepożądanych metodę diagnostyczną, a co wskazuje powyższe, badania te z powodzeniem mogą stanowić kolejny punkt w ocenie stopnia nasilenia AA.

W niniejszej pracy podjęto próbę rozszerzenia wiedzy na temat etiopatogenezy AA. Patomechanizm rozwoju łysienia jak również rola, jaką odgrywają selektyny w tym procesie chorobowym są zagadnieniami złożonymi i z całą pewnością wymagają dalszych badań uzupełniających.

9. SUMMARY.

One of the most common forms of nonscarring alopecia is alopecia areata (AA). The disease is characterized by a variable natural history, it can persist for years or resolve spontaneously. Depending on its intensity AA can be divided into: patchy *alopecia areata circumscripta* (AAC); *alopecia totalis* (AT) – affecting the entire scalp; and *alopecia universalis* (AU) – affecting the entire skin of the body. Regardless of disease type, there is always a possibility of regrowth, which comes from the presence of healthy hair follicles within the bald regions. The exact pathophysiology of AA remains unknown.

Many scientists are in favor of the vascular abnormalities hypothesis. With the use of the Doppler laser method it was revealed that there is generally smaller blood flow through the bald AA skin. Thicker walls and clots present in lumina of vessels were also spotted. It is hypothesized that vascular disorders may interfere with the process of angiogenesis in anagen phase, leading to changes in hair growth and eventually their loss. The pathogenesis of AA also seems to be influenced by infective factors, stress and disorders of the nervous system. On the other hand, the autoimmunologic theory seems to be best proven so far. It claims that hair follicle dysfunction in AA is due to the presence of lymphocyte infiltrate around it. Lymphocyte infiltrates around hair follicles are a dominating factor visible in bald skin under histological examinations. It seems that T-helper lymphocytes, T-regulatory lymphocytes and B lymphocytes might be involved in the pathomechanism of AA. The process of leukocyte migration through the wall of blood vessel consists of several stages. Selectins are adhesion molecules which are the cause for the "rolling" action attributed to leukocytes during the leukocyte adhesion cascade to endothelial cells. Depending on their structure one can distinguish three subsets of these glycoproteins: E-selectin, L-selectin, and P-selectin. Apart from being expressed on cell surfaces, they can also be detected in blood plasma and other body fluids where they are found in their soluble forms. These soluble forms can be formed during shedding of molecule fragments from cell surfaces or through alternative gene splicing. Statistically higher levels of soluble selectins in plasma were detected in many dermatological disorders such as psoriasis, systemic sclerosis and atopic dermatitis. E-selectin expression was found to be increased on endothelial cells of the bald skin of AA. By showing that plasma levels of soluble selectin forms are significantly increased in AA, one could create basis for the use of the novel therapeutic methods aimed at blocking selectins. Especially, having in mind that

such drugs are presently being used with good results under clinical trials in psoriasis. Due to the unpredictable and often prolonged course of AA, there is a need for an objective method of the evaluation of disease intensity, as well as the effectiveness of the implemented therapy. Until now, in the course of such evaluation, apart from the measurement of the surfaces of bald patches and the evaluation of nail abnormalities, dermoscopic and histopathological examinations have been taken into account. Taking into consideration frequent nail disorders present in the course of AA, it seems valid to undertake examinations such as photoplethysmography and capillaroscopy, which allow for non-invasive analyses of the distal vessels, whose disorders may play a role in the pathomechanism of AA.

The main aim of the study was therefore to estimate serum concentrations of soluble forms of selectins (E-selectin, L-selectin, P-selectin) in patients with AA and compare them with control groups (patients with psoriasis and healthy individuals). Secondly, it was to assess the correlation between concentrations of soluble forms of selectins and the severity of AA and psoriasis. Thirdly, the scope was to analyze a possible association between serum concentrations of selectins and selected aspects of medical examination in patients with AA and psoriasis. Finally, it was to assess deviations in the results of the capillaroscopy and photoplethysmography tests in patients with AA and healthy control.

The study involved 64 people suffering from AA, aged 3 to 62, all of which were patients at the Department of Dermatology of the Poznan University of Medical Sciences. The group consisted of 40 patients with AAC (*alopecia areata circumscripta*) and 24 patients with AT/AU (*alopecia totalis/alopecia universalis*). There were two control groups. The first control group consisted of 40 patients with psoriasis vulgaris, the other amounted to 73 healthy individuals.

Clinical assessment of the severity of AA was performed on the basis of physical examination. The patients were divided into two subgroups: patients with AAC (localized form) and patients with AT / AU (extensive form). The assessment of skin inflammation based on PASI (Psoriasis Area and Severity Index) was conducted in patients with psoriasis. Serum concentrations of selectins were measured using an ELISA immunoenzymatic method. Capillaroscopy was performed with the use of a computerized capillary microscope Nikon SMZ 800 in all AA patients and a group of 30 healthy volunteers, while the photoplethysmographic assessment was conducted with the use of a Medis RheoScreen photoplethysmograph in all AA patients and a group of 50 healthy volunteers.

On the basis of the obtained results, it was found that serum concentrations of the soluble form of L-selectin in patients with AA were significantly higher than in the group of psoriasis patients

and healthy individuals, which may indicate a specific involvement of L-selectin in AA development. Serum levels of the soluble forms of E-selectin and P-selectin in patients with AA and with psoriasis were significantly higher compared to healthy population, what suggests that these selectins may play an important role in the development of inflammation in both dermatoses.

A statistically higher concentration of the soluble forms of E-selectin and L-selectin was found in the group of extensive AA, consisting of AT/AU patients, in addition to the increased concentration of the soluble form of E-selectin in the active phase of the disease. Significantly lower concentrations of the soluble form of E-selectin in plasma of topically treated patients were detected, in contrast to the non-treated AA group.

There were changes within nails in almost half (48.4%) of all AA patients, and these were significantly more frequent in AT/AU patients than in ACC patients. The most common anomalies were nail pitting and onychorrhexis, but proved to be less frequent trachyonychia and onycholysis. A dependence between serum concentration of L-selectin and the presence of nail abnormalities was proven.

Significant differences in capillaroscopy and photoplethysmography results between patients with AA and healthy subjects were found, however they did not correlate with the presence of nail abnormalities nor with the concentrations of the soluble selectin forms. The most common vessels observed under capillaroscopic examinations were twisted and enlarged loops, while ecchymosis was less frequent. In photoplethysmography the most common anomaly within the AA group was the presence of curves suggesting moderate blood flow disturbances (microangiopathy), rather than curves suggesting considerable ones.

The presently used methods for the diagnosis of peripheral artery diseases, such as computed tomography, arteriography or magnetic resonance angiography, have limited accessibility, are expensive and quite often invasive. On the other hand, photoplethysmography and capillaroscopy are painless and devoid of any significant contraindications or side effects. Additionally, the results of this study implicate that they can provide new insight to the evaluation of AA intensity.

This project attempted to broaden the knowledge on the etiopathogenesis of AA. The pathomechanism of AA development as well as the role of selectins in this disease have to be considered as quite complex issues and certainly require further studies.

