



Leczenie infekcji skóry w atopowym zapaleniu skóry

Treatment of skin infections in atopic dermatitis

STRESZCZENIE

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry (AZS) wykazują zaburzenia odporności wrodzonej i nabytej, co sprawia, że są szczególnie narażeni na zakażenia bakteryjne (*S. aureus*), grzybicze (dermatofity, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*) i wirusowe (HSV, HPV). Wtórne infekcje stanowią integralną część obrazu klinicznego AZS. Niesprawna odporność w AZS zależy od: uszkodzenia bariery naskórkowej (genetyczny defekt filagryny i ceramidów), zmienionej funkcji receptorów CARD4/Nod1, CARD15/Nod2, TLR2 oraz TLR4 lub komórek biorących udział w reakcji odpornościowej (neutrofile, komórki NK, komórki Langerhansa) oraz zmniejszonego wytwarzania peptydów przeciwdrobnoustrojowych przez keratynocyty. Infekcje są dobrze udokumentowanymi czynnikami zaostrzającymi AZS i w przypadku pogorszenia stanu chorobowego pacjenta należy zawsze o nich pamiętać. W czasie zaostrzeń objawów AZS ważną rolę odgrywa terapia z zastosowaniem odpowiednich preparatów działających na drobnoustroje.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 5, 323–329

słowa kluczowe: bariera naskórkowa, *S. aureus*, *Malassezia spp.*, *C. albicans*, HSV, leczenie

ABSTRACT

Patients with atopic dermatitis (AD) exhibit defects in innate and acquired immune responses resulting in a heightened susceptibility to bacterial (*S. aureus*), fungal (dermatophytes, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*), and viral infections (HSV, HPV). Secondary infections are an integral part of the AD clinical picture. Defective immunity is related to: damaged barrier of stratum corneum (genetic defect of filaggrin gene and ceramides), abnormal CARD4/Nod1, CARD15/Nod2, TLR2 and TLR4 receptor function as well as decreased activity of cells playing a role in immune reactions (neutrophils, NK cells and Langerhans cells), and reduced production of antimicrobial peptides by keratinocytes. Infections are well documented as triggers of AD and always deserve critical consideration in a patient whose condition has deteriorated. During exacerbations of the AD, treatment with proper antimicrobial agents has been shown to be of great value.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 5, 323–329

key words: skin barrier, *S. aureus*, *Malassezia spp.*, *C. albicans*, HSV, treatment

Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii
i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii
i Alergologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 90
faks: (58) 349 25 86
e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1897–3590



**Szeroko stosowane
w leczeniu AZS
miejscowe
glikokortykosteroidy
(mGKS) mogą nasilać
uszkodzenie bariery
naskórkowej i zwiększać
ryzyko rozwoju infekcji**

Atopowe zapalenie skóry (AZS), czyli wyprysk atopowy, jest zapalną, przewlekłą i nawrotową chorobą skóry, której dominujący objaw to uporczywy i bardzo nasilony świąd. Zmiany skórne mają typową lokalizację i charakterystyczny obraz. Do rozwoju AZS dochodzi na skutek współdziałania czynników genetycznych, uszkodzenia bariery naskórkowej, zaburzeń układu immunologicznego i czynników środowiskowych. Wśród najczęstszych czynników wyzwalających lub zaostrzających objawy AZS, oprócz alergenów pokarmowych, powietrzno pochodnych, kontaktowych, środków drażniących i stresu, należy wymienić również mikroorganizmy. Za nasilenie skórnych zmian zapalnych często, zwłaszcza u dzieci, są odpowiedzialne infekcje.

Istnieje wiele synergistycznie uzupełniających się przyczyn zwiększonej podatności skóry atopowej na rozwój infekcji bakteryjnych (*S. aureus*), grzybiczych (dermatofity, *Malassezia spp.*, *Candida spp.*) i wirusowych (HSV *herpes simplex virus*, HPV, *human parvovirus*) (tab. 1). Utrata wrodzonej aktywności przeciwbakteryjnej przez pacjentów z AZS wiąże się głównie z uszkodzeniem integralności warstwy rogowej (defekt filagryny i ceramidów) i zasadowym odczynem powierzchni naskórka. Zredukowana zawar-

tość lipidów naskórkowych prowadzi do zmniejszonego wiązania wody i zwiększenia jej przezskórnej utraty (TEWL, *transepidermal water loss*), co przyczynia się do wysuszenia i pęknięcia naskórka, a w rezultacie usposabia do rozwoju infekcji [1–4]. Nadmierna predyspozycja do zakażeń jest związana także ze zmienioną funkcją receptorów TLR2, NOD1-2 oraz C14 i komórek biorących udział w reakcji odpornościowej (neutrofile, komórki NK [*natural killer*], komórki Langerhansa). Podczas osiedlania się na skórze atopowej, drobnoustroje namnażają się znacznie łatwiej niż na skórze zdrowej, ponieważ w przebiegu AZS istnieje niedobór produkowanych przez keratynocyty peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP, *antimicrobial peptides*), takich jak LL-37 i β -defensyny (HBD, *human- β -defensin*). Cząsteczki te odgrywają ważną rolę obronną przeciwko wirusom, bakteriom i grzybom [1, 5]. Obniżone stężenie AMP w skórze atopowej może być wynikiem hamowania ich wydzielania przez zwiększone stężenie cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th2 [6].

Szeroko stosowane w leczeniu AZS miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) mogą nasilać uszkodzenie bariery naskórkowej i zwiększać ryzyko rozwoju infekcji (tab. 2). Prawdopodobieństwo pojawienia się takich działań niepożądanych koreluje z siłą działania mGKS (tab. 3), częstością i miejscem aplikacji, czasem trwania terapii, wiekiem chorego oraz indywidualną podatnością. Szczególną uwagę należy zwrócić na stosowanie mGKS na wrażliwą skórę twarzy, okolic anogenitalnych i zgięć stawowych, zwłaszcza u dzieci [7].

Tabela 1

Czynniki sprzyjające występowaniu częstych infekcji u pacjentów z AZS

Zaburzenie odporności wrodzonej i nabytej
Defekt bariery naskórkowej
Obniżenie zawartości lipidów naskórkowych
Niedobór peptydów przeciwdrobnoustrojowych
Alkalizacja powierzchni naskórka
Zwiększona przezskórna utrata wody
Suchość naskórka (<i>xerosis</i>)
Świąd i drapanie
Zwiększone odkładanie fibronektyny i fibrynogenu w skórze
Długotrwałe stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów

INFEKcje BAKTERYJNE

Wtórne zakażenie bakteryjne (zliszajcowanie [*impetiginisatio*]) objawia się charakterystycznymi miodowo-żółtymi strupami i nasilonym sączeniem zmian wypryskowych [8]. Krosty występują rzadziej, zwykle w obrębie dłoni i stóp [9]. Najczęstszym czynnikiem

Tabela 2

Niepożądane działania mGKS
Ścieńczenie naskórka i skóry właściwej (hamowanie funkcji keratynocytów i fibroblastów)
Zwiększona skłonność do zakażeń skóry
Telangiektazje
Zapalenie okołoustne i okołoooczne
Rozstęp
Nadmierne owłosienie
Przebarwienia i odbarwienia (efekt działania hamującego wywieranego na melanocyty)
Rumień posteroიდowy twarzy
Ziarniniak pośladek u niemowląt
Zapalenie mieszków włosowych
Trądzik pospolity posteroიდowy
Trądzik różowaty posteroიდowy
Utrudniony i przedłużony czas gojenia się owrzodzeń i ran
Alergia kontaktowa
Jaskra
Zaćma

etiologicznym nawrotowych i przewlekłych infekcji u pacjentów z AZS jest gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) [1, 9]. Nosiicielstwo *S. aureus* jest zwykle pierwszym etapem w rozwoju infekcji, czasem jednak nie dochodzi do wystąpienia objawów chorobowych. Kolonizacja skóry tym drobnoustrojem u pacjentów z AZS waha się od 76 do 100% w obrębie zmian chorobowych i od 51 do 100% w obrębie skóry niezmięnionej, podczas gdy w ogólnej populacji bakteria ta występuje na skórze 5–30% osób [8, 10]. Proliferacja *S. aureus* wiąże się bezpośrednio z gwałtowną progresją zmian skórnych. W zmianach chorobowych gęstość kolonizacji zwiększa się aż 1000 razy [9–11]. Tak ekstremalnie wysoki poziom kolonizacji gronkowcem złocistym powszechnie spotykany w AZS nie występuje w żadnej innej zapalnej dermatozie [2].

Drapanie jest ważnym czynnikiem zwiększającym przyleganie bakterii do uszkodzonego naskórka i ekspozycję na cząsteczki macierzy pozakomórkowej (fibronektynę, fibrynogen, elastynę, lamininę).

Tabela 3

Europejska klasyfikacja mGKS
Grupa I: GKS o słabym działaniu
Deksametazon 0,01%
Hydrokortyzon (alkohol lub octan) 0,1–1%
Metylprednizolon 0,25%
Grupa II: GKS o średnio silnym działaniu
Maślan klobetazonu 0,05%
Piwalat flumetazonu 0,02%
Acetonid fluocynolonu 0,01%
Fluokortin butylu 0,75%
Piwalat fluokortolonu 0,2%
Grupa III: GKS o silnym działaniu
Dipropionian beklometazonu 0,025%
Benzoesan betametazonu 0,025%
Dipropionian betametazonu 0,05%
Walerian betametazonu 0,1%
Desonid 0,05%
Dezoksymetazon 0,25%
Dioctan diflorazonu 0,05%
Walerian diflukortolonu 0,1%
Acetonid fluklorolonu 0,025%
Acetonid fluocynolonu 0,025%
Fluocynonid 0,05%
Fluokortolon 0,5%
Flupredniden 0,1%
Fluoroksykortyd 0,05%
Maślan hydrokortyzonu 0,1%
Acetonid triamcynolonu 0,1%
Furoinian mometazonu 0,1%
Propionian flutikazonu 0,05%
Grupa IV: GKS o bardzo silnym działaniu
Propionian klobetazolu 0,05%
Walerianian diflukortolonu 0,3%
Acetonid fluocynolonu 0,2%
Halcynonid 0,1%

Ściana komórkowa *S. aureus* posiada specjalne receptory dla fibronektyny i fibrynogeny, tak zwane adhezyny gronkowcowe, umożliwiające bakteriom przyleganie do keratynocytów [3, 12]. Przyleganie bakterii zwiększa się również w stanach zapalnych skóry mediowanych przez limfocyty Th2 i odpowiednie dla nich środowisko cytokin, a zwłaszcza IL-4, która indukuje produkcję

Przy stosowaniu antybiotyków miejscowych należy bezwzględnie przestrzegać dawkowania i czasu trwania kuracji, aby nie doprowadzić do selekcji szczepów opornych

fibronektyny przez skórne fibroblasty [3, 12]. Potwierdzeniem ważnej roli udziału zapalenia mediowanego przez limfocyty Th2 w kolonizacji *S. aureus* jest zmniejszenie liczby tych bakterii po zastosowaniu skutecznych leków przeciwzapalnych, takich jak takrolimus [6].

Nawrotowe infekcje skóry w przebiegu AZS mogą występować często z powodu braku wytwarzania cytokin przez limfocyty Th1 i zaburzenia funkcji cytotoxicytnych limfocytów T [13]. Ponadto monocyty pacjentów z AZS nie produkują wystarczającej ilości IL-18 (*interleukin 18*) i IFN- γ (*interferon gamma*) [14].

Toksyny wydzielane przez *S. aureus*: enterotoksyna A (SEA, *staphylococcal enterotoxin A*) i enterotoksyna B (SEB, *staphylococcal enterotoxin B*) oraz toksyna 1 zespołu wstrząsu toksycznego (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*), pełnią funkcję superantygenów (SAg, *superantigen*) [15, 16]. Wywierają one bezpośrednie działanie na receptory limfocytów T (TCR, *T cell receptor*), indukując produkcję limfokin (IL-2, TNF, *tumor necrosis factor*) i cytokin prozapalnych [17, 18]. Mechanizm stymulacji superantygenowej przyczynia się do wzmocnienia charakterystycznej dla AZS zapalnej, skórnej odpowiedzi immunologicznej [11, 19, 20]. Aplikacja SAg na skórę indukuje jej stan zapalny [21]. Superantygeny uodporniają limfocyty T na działanie miejscowych mGKS, co prowadzi do oporności AZS na konwencjonalną terapię mGKS [14, 20]. Dlatego w nasilonym wyprysku skojarzenie słabego mGKS z lekiem przeciwbakteryjnym daje lepszy efekt leczniczy niż silny mGKS w monoterapii [22].

Antygeny gronkowcowe działają w AZS nie tylko jako superantygeny, ale mogą funkcjonować także jako alergeny, ponieważ stężenie specyficznych przeciwciał IgE koreluje ze stanem zapalnym skóry zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [11, 16, 21]. Kolejne cząsteczki produkowane przez *S. aureus* to

α -toksyna oraz białka kationowe NPT-aza i p70. Alfa-toksyna może szybko indukować uwalnianie TNF- α , kwasu arachidonowego i czynnika aktywującego płytki (PAF, *platelet-activating factor*) z keratynocytów, poprzez formowanie przezbłonowych kanałów, zachowujących się podobnie do jonoforów wapniowych [23]. Dwa gronkowcowe białka kationowe NPT-aza i p70 wpływają na uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) pacjentów z AZS, powodując predominację odpowiedzi Th2 [24].

LECZENIE INFЕКCJI BAKTERYJNYCH W AZS

W wielu przypadkach antybiotykoterapia może być skutecznym sposobem leczenia pacjentów z przewlekłym AZS, którzy są nosicielami, lub u których rozwija się infekcja gronkowcowa. Antybiotyki miejscowe: mupirocyna, kwas fusydowy i retapamulina są użyteczne w leczeniu zlokalizowanego zliszajcowacenia. Przy stosowaniu antybiotyków miejscowych należy bezwzględnie przestrzegać dawkowania i czasu trwania kuracji, aby nie doprowadzić do selekcji szczepów opornych. U pacjentów z rozległymi zmianami gronkowcowymi jest wskazana ogólna terapia erytromycyną i antybiotykami makrolidowymi (azytromycyną i klarytromycyną) [25].

Ostatnio zaleca się noszenie jedwabnej odzieży zawierającej czynnik przeciwdrobnoustrojowy AEM 5772/5 (AEGIS), która, redukując liczbę kolonizujących skórę gronkowców, zmniejsza nasilenie wyprysku [26].

ZAKAŻENIA GRZYBICZE

Powierzchnowe infekcje grzybicze (dermatofity, grzyby drożdżopodobne) znacznie częściej dotyczą pacjentów atopowych. Dermatofitozy wywołane przez *Trichophyton rubrum* występują trzykrotnie częściej wśród pacjentów z AZS niż w grupie kontrolnej zdrowych osób (ryc. 1) [27]. Antygenami szeroko rozpowszechnionych grzybów drożdżopodob-



Rycina 1. Grzybica skóry wywołana przez *Trichophyton rubrum*

nych *Malassezia spp.* (dawna nazwa *Pityrosporum*) i *Candida spp.* są wielocukry (np. mannan) i enzymy (np. enolaza). Mogą one zarówno poprzez odpowiedź immunologiczną typu I, jak również typu IV, wywoływać i zaostrezzać objawy AZS. Uszkodzenie bariery naskórkowej ułatwia im kolonizację i kontakt z układem immunologicznym [28].

Grzyby *Malassezia* (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* i *M. dermatitis*) są składnikami normalnej flory mikrobiologicznej skóry ludzkiej i kolonizują warstwę rogową naskórka, a szczególnie okolice łojotokowe [29]. Wywołują one łupież pstry (*pityriasis versicolor*), zapalenie mieszków włosowych (*pityrosporum folliculitis*) i odgrywają ważną rolę w patogenezie zapalenia łojotokowego skóry (*seborrhoic dermatitis*). Obecność przeciwciał IgE przeciwko *M. furfur* wykryto u 2/3 pacjentów z AZS. Występowały one znacznie częściej u pacjentów z wypryskiem atopowym zlokalizowanym w obrębie głowy i szyi [30]. Grzyby *Malassezia* mogą przyspieszać dojrzewanie komórek dendrytycznych pacjentów z AZS. W badaniach *in vitro* wykazano, że niedojrzałe komórki dendrytyczne poprzez receptor mannozowy wychwytyją *Malassezia* i indukują nadwrażliwość na te grzyby, nawet przy braku IgE [31]. Na ważną rolę grzybów *Malassezia spp.* w etiopatogenezie AZS wskazują wyniki punktowych i płatkowych testów skórnych, stężenie swoistych przeciwciał IgE przeciw *Malassezia* oraz dobre efekty terapii przeciwgrzybiczej [32–34].

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* są składnikiem flory błon śluzowych i najczęściej kontaktują się z układem immunologicznym poprzez przewód pokarmowy, a u kobiet także poprzez pochwę [35]. Grzyby *Candida spp.* izolowano częściej z przewodu pokarmowego pacjentów z AZS niż osób zdrowych [36]. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez *C. albicans* może być powodem ciągłego uwalniania antygenów i odpowiadać za rozwój przewlekłego AZS u wrażliwych pacjentów [37]. U pacjentów z AZS *C. albicans* powoduje wzrost stężenia IL-2 i IFN- γ , a mannan zawarty w ścianie komórkowej grzyba może indukować odpowiedź cytokinową o typie Th1 [28]. O ważnej roli infekcji grzybiczych w etiopatogenezie AZS może świadczyć ustępowanie zmian atopowych pod wpływem leków przeciwgrzybiczych [36].

LECZENIE PRZECIWRZYBICZE W AZS

Szeroki wybór nowoczesnych preparatów miejscowych dostępnych zarówno w postaci szamponów, jak również w kremach i w maściach, pozwala na dostosowanie skutecznej terapii przeciwgrzybiczej do preferencji pacjenta. W przewlekłych infekcjach grzybiczych jest zalecane stosowanie leczenia skojarzonego preparatem aplikowanym miejscowo (na przykład natamycyna, ketokonazol, cyklopiroksolamina) z lekiem ogólnym (na przykład itrakonazol lub flukonazol). Wiele ze stosowanych obecnie leków przeciwgrzybiczych charakteryzuje się dodatkowym działaniem przeciwzapalnym [38].

Często w przypadkach AZS infekcji grzybiczej towarzyszy zakażenie bakteryjne. Zalecane są wówczas miejscowe preparaty złożone, zawierające GKS, antybiotyk i lek przeciwgrzybiczy (tab. 4). Na szczególnie wrażliwe okolice twarzy, fałdów podsutkowych, dołków pachowych i pachwinowych, okolic anogenitalne, zwłaszcza u dzieci, rekomenduje się połączenie hydrokortyzonu, natamycyny i neomycyny. Hydrokortyzon zapewnia bez-



Kolonizacja przewodu pokarmowego przez *C. albicans* może być powodem ciągłego uwalniania antygenów i odpowiadać za rozwój przewlekłego AZS u wrażliwych pacjentów

Tabela 4

Miejscowe preparaty złożone według siły działania zawartych w nich GKS

Skład	Nazwa handlowa
Grupa I: GKS o słabym działaniu hydrokortyzon/natamycyna/neomycyna	Pimafucort®
Grupa II: GKS o średnio silnym działaniu triamcynolon/nystatyna/gramicydyna/neomycyna	Triacomb®
Grupa III: GKS o silnym działaniu betametazon/klotrimazol/gentamycyna	Triderm®

pieczne działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe, natomiast natamycyna — silne działanie grzybobójcze [7, 39]. Równoczesna stała terapia emolientowa przywraca zaburzone funkcje bariery naskórkowej i ułatwia eradykację zakażenia [7].

INFEKCJE WIRUSOWE

Infekcje wirusowe częściej dotyczą pacjentów z AZS niż osób zdrowych. Wykazują tendencje do rozsiewu i rozprzestrzeniania zakażenia, wywołując wyprysk mięczakowaty (EM, *eczema molluscatum*) lub wyprysk opryszczkowy (EH, *eczema herpeticum*) [40]. Uogólnionym wykwitom pęcherzykowym w przebiegu EH mogą towarzyszyć objawy ogólne: wysoka temperatura, dreszcze i uczucie ogólnego rozbicia.

Wskazane jest zastosowanie ogólnych środków przeciwwirusowych: acykloviru 200 mg 5 razy dziennie, a u dzieci poniżej 2. roku życia 100 mg 5 razy dziennie. W przypadku nasilonych i rozległych infekcji zaleca się podawanie leku dożylnie.

Infekcje wirusem opryszczki mogą być dodatkowo powikłane zakażeniem gronkowcowym, które wymaga odpowiedniego leczenia przeciwbakteryjnego [41].

WNIOSKI

1. Wtórne infekcje stanowią integralną część obrazu klinicznego AZS.
2. W przypadku nagłego zaostrzenia objawów AZS lub postaci szczególnie opornych na leczenie, należy zawsze brać pod uwagę możliwość rozwoju infekcji.
3. U dzieci z AZS nie należy stosować mGKS o silnym działaniu.
5. U pacjentów atopowych z wtórną infekcją wskazane jest ograniczenie stosowania mGKS lub stosowanie słabych mGKS w połączeniu z preparatami przeciwbakteryjnymi i przeciwgrzybicznymi.
6. Stała terapia emolientowa przywraca zaburzone funkcje bariery naskórkowej i ułatwia eradykację zakażenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis. Clin. Exp. Immunol. 2006; 144: 1–9.
2. Lacour M., Hauser C. The role of microorganisms in atopic dermatitis. Clin. Rev. Allergy 1993; 11: 491–522.
3. Cho S.H., Strickland I., Boguniewicz M. i wsp. Fibronectin and fibrynogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 269–274.
4. Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H. i wsp. Evidence for a diseasepromoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 814–819.
5. Gallo R.L., Murakami M., Ohtake T. i wsp. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110: 823–831.
6. Remiz A., Kyllonen H., Granlund H. i wsp. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 1961–97.
7. Szebietowski J., Kaszuba A., Placek W., Gliński W. Praktyczne implikacje dotyczące stosowania miejscowych preparatów złożonych zawierających kortykosteroid w leczeniu chorób skóry powikłanych zakażeniem bakteryjnym i/lub grzybiczym — opinia ekspercka. Dermatol. Klin. 2009; 11: 109–112.
8. David T.J., Cambridge G.C. Bacterial infection and atopic eczema. Arch. Dis. Child. 1986; 61: 20–23.
9. Leung D.Y.M. Infection in atopic dermatitis. Curr. Opin. Pediatr. 2003; 15: 399–404.
10. Aly R. Bacteriology of atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol. (Stockh) 1980; 92 (supl.): 16–18.

11. Williams R.E.A., Gibson A.G., Aitchison T.C. i wsp. Assessment of contact plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1990; 123: 493–501.
12. Feingold D.S. Bacterial adherence, colonization, and pathogenicity. *Arch. Dermatol.* 1986; 122: 161–163.
13. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. i wsp. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1151–1160.
14. Higashi N., Gesser B., Kawana S. i wsp. Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 607–614.
15. Wedi B., Wieczorek D., Stunkel T. i wsp. Staphylococcal exotoxins exert pro-inflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increase surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69) and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 477–484.
16. Breuer K., Wittmann M., Bosche B. i wsp. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551–555.
17. Novak N., Bieber T., Leung D.Y.M. Immune mechanism leading to atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: S128–S137.
18. Laouini D., Kazamato S., Yalcindag A. i wsp. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 981–987.
19. Skov L., Olsen J.V., Giorno R. i wsp. Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 820–826.
20. Hauk P.J., Hamid Q.A., Chrousos G.P. i wsp. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 782–787.
21. Nomura I., Tanaka K., Tomita H. i wsp. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 441–446.
22. Boguniewicz M., Sampson H., Leung S.B. i wsp. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superinfection production in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 651–652.
23. Travers J.B., Leung D.Y., Johnson C. i wsp. Augmentation of staphylococcal alpha toxin signaling by the epidermal platelet-activating factor receptor. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120: 789–794.
24. Jahreis A., Beckheinrich P., Haustein U.F. Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and interleukin-4 and interferon- γ production in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 680–687.
25. Breuer K., Haussler S., Kapp A. i wsp. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 55–61.
26. Ricci G., Patrizi A., Bendandi B. i wsp. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 127–131.
27. Jones H.E., Reinhardt J.H., Rinaldi M.G. A clinical, mycological and immunological survey for dermatophytosis. *Arch. Dermatol.* 1973; 107: 217–222.
28. Savolainen J., Lintu P., Kosonen J. i wsp. *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 125–134.
29. Scheynius A., Johansson C., Buentke E. i wsp. Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002; 127: 161–169.
30. Kieffer M., Bergbrant I-M., Faergemann J. i wsp. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22: 739–742.
31. Buentke E., Heffler L.C., Wilson J.L. i wsp. Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin-Malassezia-influenced cell interaction. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119: 850–857.
32. Johansson C., Sandstro MHM, Bartosik J i wsp. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 479–488.
33. Waerssted, Rokugo M., Tagami H. i wsp. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1990; 126: 627–632.
34. Kolmer H.L., Taketomi E.A., Hazen K.C. i wsp. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 702–707.
35. Arzumanyan V.G., Magarshak O.O., Semenov B.F. Yeast fungi in patients with allergic diseases: species variety and sensitivity to antifungal drugs. *Bull. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000; 129: 601–604.
36. Adach A., Horikawa T., Itchihashi M. i wsp. Role of *Candida* allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents. *Arerugi* 1999; 48: 719–725.
37. Savolainen J., Lammintausta K., Kalimo K. i wsp. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 332–339.
38. Nowicki R. Leczenie grzybic. W: Współczesna terapia dermatoz alergicznych. AS Consulting, Łódź 2008: 233–240.
39. Arzumanyan V.G., Semenov B.F. Drug sensitivity of *Candida* yeast isolated from patients with allergic diseases. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2001; 131: 346–349.
40. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H.C., Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 667–674.
41. Leser R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol. Therapy* 1996; 1: 32–37.