

АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Атопичен дерматит (АД) е хронично-рецидивиращо, имуномедирано, сърбящо, кожно заболяване. Заболеваемостта от АД значително се е увеличила през последните няколко десетилетия. Засяга над 20% от децата и 10% от възрастните. Патогенезата на заболяването е многофакторна и включва сложни взаимодействия между генетични нарушения, дефекти на епидермалната бариера, променен имунен отговор и промени в микробиома. За отключването или влошаването на АД важна роля играят факторите на външната среда като замърсяването на въздуха, контакт с различни иританти, промени в климата, тютюнопушене и др. АД нарушава значително качеството на живот на пациента, една четвърт от пациентите страдат от депресия, социална тревожност и нарушения в съня. В последните години има голям напредък в развитие на нови биологични медикаменти и малки молекули за лечение на тежките форми на АД.



д-р Бисера
Котевска
Трифунова, гм,
д-р Биляна
Илковска, гм

Аджибадем
Сити Клиник
Токуда Болница,
гр. София

Атопичният дерматит обикновено започва при кърмачешката и може да представлява първата стъпка на така наречения „атопичен марш“, при който АД е последван от други атопични заболявания (астма, риноконюнктивит и еозинофилен езофагит)^[1].

Патогенезата на заболяването е мултифакторна. Генетичните, имунологичните, както и механичните фактори (като надраскване), предизвикват увреждане на кожната бариера, което позволява контакт на антиген-представящите клетки, с алергени, бактериални и вирусни антигени, както и други фактори на околната среда^[2].

Активираните антиген-представящи клетки мигрират към лимфните възли и инициират наивни Т-клетки в Th2 клетки. Повишените Th2 цитокини, заедно с TNF- α и IFN- γ допълнително увреждат функциите на кожната бариера чрез индуциране на апоптоза на кератиноцитите. Th2 клетките произвеждат цитокини IL-4 и IL-13, които играят ключова

роля в патогенезата на АД заедно със свръхпроизводството на имуноглобулин IgE^[3].

Друга важна роля в заболяването имат и мутациите във филагрин и други протеини като лорикрин, инволукрин и малки протеини, богати на пролин. Една или повече филагринови мутации са открити в 16-44% от хората, страдащи от умерен до тежък АД. При пациентите в Европа мутациите на загуба на функция на филагрин са между 7 до 10%^[4].

Клинична картина

При АД има нарушение на бариерната функция на кожата, повишена трансепидермална загуба на вода, промени в рН и дехидратация на кожата. Съответно, основните признаци на заболяването са суха кожа и сърбеж. Клиничните характеристики са различни в зависимост от възрастта на пациента и тежестта на заболяването. Острите форми са представени от сърбящи папули

и зачервяване, лющене на кожата и серозна ексудация. Заболяването започва между 3-6-месечна възраст.

В последните години има повишаване на броя на пациенти с Adult-onset atopic dermatitis или „АД с късно начало“, който за първи път се появява след 18-годишна възраст^[5].

Клинични форми

- **Eczema verum infantum** – при кърмачета и малки деца (до 3-годишна възраст) заболяването обикновено се проявява със сърбящи, еритемни, люспести лезии по екстензорните повърхности, бузите или скалпа. Обривът е симетричен и придружен със сърбеж.
- **Атопичен дерматит в детска възраст (3-10-годишна възраст)** – обривът се характеризира с по-слаба ексудация, като лезиите са основно по флексорни повърхности (антикубиталните и поплитеалните ямки), дорзалната повърхност на дланите и шията. В този пери-

Ключови думи:

атопичен дерматит, лечение, детска възраст, JAK инхибитори

од са налице първите признаци на лихенификация на кожата.

- **Атопичен дерматит в юношеска и зряла възраст (след 10-годишна възраст)** – обривът е по флексорни повърхности, клепачи, длани и основно се характеризира с генерализирана ксероза, лихенификация и екскориации.

Диагноза

За поставяне на диагнозата са разработени няколко диагностични критерии. Едни от най-често използваните са критериите на Hanifin и Rajka, състоящи се от четири основни и 23 второстепенни критерии.

За да се постави диагноза АД, пациентът трябва да отговаря на три основни и три второстепенни критерии^[6].

Основни критерии:

- Пруритус.
- Типична морфология и разпространение.
- Хроничен или хронично рецидивиращ дерматит.
- Лична или фамилна анамнеза за атопия.

Второстепенни критерии:

Кожна ксероза, keratosis pilaris, хиперлинеарност на дланите, увеличен серумен IgE, екзема на ареолите, хейлит, инфраорбитална гънка на Dennie-Morgan, кератоконус, фациална бледост, фациален еритем, Pityriasis alba и др.

За определяне на тежестта на заболяването се използват най-често две скали: The Eczema Area Severity

Index (EASI) и Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD).

При пациентите с АД е налице абнормна колонизация със *Staph. aureus* или *Malassezia spp.* Това води до поява на суперпониранни кожни инфекции – бактериални (импетиго), вирусни (молуски, херпесна екзема, вирусни брадавици и др.) и гъбични инфекции по кожата^[7].

Хранителните алергии са доказани при 30% от децата с по-тежък атопичен дерматит, като най-честите алергени са краве мляко, яйца, фъстъци, соя и ядки. Храната се ограничава от консумация, само ако е доказано с алергологични тестове, че детето има алергия към даден продукт.

Лечение

Локална терапия

Нарушението на целостта на кожната бариера и в следствие суха кожа е основната характеристика на атопичния дерматит. Съответно се целим да подобрим и възстановим кожната бариера с използването на емолиенти. Използват се препарати, които са хидрофилни, липидосъдържащи. Емолиенти се използват при всички пациенти независимо от тежестта на заболяването.

Локални кортикостероиди и калциневриннови инхибитори се прилагат при средните и тежки форми на АД. От основно значение е терапията да бъде проактивна (използването на препарата 2-3 пъти седмично за по-дълъг период от време), с цел да се предотврати пореден рецидив на заболяването^[8].

Високопланинска климатотерапия

Българската школа е пионер по отношение на прилагане на високопланинското климатолечение с надморска височина над 1500 m при пациенти с атопичен дерматит. Подобряването на статуса на пациентите и постигането на дългогодишни ремисии се дължи на климатолечебните фактори – стимулиране дейността на надбъбречните жлези и повишаване нивото на плазмения кортизол.

Системна терапия

Конвенционални имunosупресори

При тежките форми на заболяването се прилагат системни кортикостероиди^[9]. Системни кортикостероиди трябва да се използват само за кратки периоди (от няколко дни до три седмици), като началната доза е 0/5 mg/kg тегло. Циклоспорин е одобрен за лечение на АД и е средство на първи избор при пациенти с тежък АД^[10]. Прилага се в дозировка 2.5-5.0 mg/kg тегло. Одобрен е за пациенти над 16-годишна възраст. Метотрексат или Азатиоприн могат да се използват off-label при деца и възрастни^[11]. Поради страничните им ефекти в детска възраст тези препарати се използват по-рядко.

JAK инхибитори

JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 (TYK2) са клас цитоплазмени тирозин кинази. Тези медикаменти трансдуцират вътреклетъчни сигнали от цитокинови рецептори на клетъчната повърхност^[12].

Проучванията показват, че повлияват значително хроничния сърбеж и по-

добряват функцията на кожата бариера. Необходимо е да се направят кръвни изследвания преди започване на терапия, както и редовен кръвен мониторинг по време на лечението. Необходимите изследвания са пълна кръвна картина, уреа, креатинин, чернодробни ензими и липиден профил, както и нива на креатинин фосфокиназа. Също е необходим скрининг за хепатит В и С, HIV, туберкулоза, включително и рентгенография на бял дроб. В момента за лечение на АД са одобрени три медикамента от тази група.

- **Abrocitinib** – перорален JAK1 инхибитор, одобрен за лечение на пациенти над 12-годишен възраст. Прилага се 100-200 мг дневно.
- **Baricitinib** – перорален JAK1 и JAK2 инхибитор. Все още няма достатъчно проучвания за лечение на деца с АД с този препарат.
- **Upadacitinib** – JAK1 инхибитор, одобрен за лечение на пациенти с АД над 12-годишен възраст. Медикаментът също се прилага при пациенти с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, улцерозен колит и болест на Крон. Прилага се в дозировка 15-30 мг дневно^[13]. Този препарат е първият одобрен JAK инхибитор и е реимбурсиран от НЗОК в Р. България.

Най-честите НЛР на всички JAK инхибитори са: гадене, акне, намалени тромбоцити, намалени лимфоцити, намален брой неутрофили, нисък хемоглобин, нарушения в липиден профил, повишена креатинин фосфокиназа, повишени чернодробни ензими. Други по-редки усложнения са малигнен тумор, лимфоми, сърдечно-съдови услож-

нения, тромбемболия. Други НЛР са чести инфекции на горни дихателни пътища, херпесни инфекции. С повишено внимание трябва да се прилагат при пациенти над 65-годишен възраст. Противопоказани са при бременни жени и кърмачки.

Биологични лекарства

Dupilumab – представлява човешко моноклонално антитяло, което блокира интерлевкин 4 и интерлевкин 13. Прилага се при пациенти над 6-годишен възраст. Също е регистриран за лечение на умерена до тежка астма, еозинофилен езофагит и хроничен риносинусит с назални полипи. Прилага се подкожно, като началната доза е 600 мг, последвано от 300 мг подкожно всяка втора седмица. Dupilumab е показал отлична ефикасност в множество клинични проучвания и възрастови групи^[14]. Най-чести НЛР са: локална реакция на мястото на инжектиране, конюнктивити, инфекции на горни дихателни пътища.

Tralokinumab – представлява човешко антитяло и потиска IL-13, одобрен за лечение на АД от 2021 г.^[15] При този медикамент има по-малък риск от очни усложнения за разлика от Dupilumab.

Lebrikizumab е хуманизирано моноклонално антитяло, като основно потиска IL-13. Препаратът е все още във фаза на клинични изпитвания.

Nemolizumab е моноклонално антитяло, и потиска IL-31 рецепторната алфа верига, първоначално е разработен за лечение на сърбежа, свързан с АД. Медикаментът е все още във фаза на клинични изпитвания^[16].

Заклучение

АД е едно от най-често срещаните кожни заболявания. Това заболяване засяга в голяма степен качеството на живот на пациента и неговото семейство. От основно значение е да се постави правилна диагноза навреме и да се избере най-подходящият терапевтичен подход за пациента. В последните години има значителен напредък в разработването на нови терапии, от които очакваме, че напълно ще променят качеството на живот на пациентите с тежък атопичен дерматит. ■

Книгопис:

1. Selene K, Bantz, Zhou Zhu, et. al. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5: 202.
2. Robert Kantor, Jonathan I. Silverberg, Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13: 15-26.
3. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015; 47: 1449-1456.
4. Sara J. Brown, W. H. Irwin McLean, One remarkable molecule: Filaggrin *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 751-762.
5. Amrinder Jit Kanwar, Adult-onset Atopic Dermatitis *Indian J Dermatol*. 2016; 61: 662-663.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1980; 92: 44-47.
7. Moritz CG, Brockow K, Bindstev-Jensen C, Broesby-Olsen S. It looks like childhood eczema but is it? *Clin Exp Allergy*. 2019; 49: 744-753.
8. Казанджиева Ж, Дърменски Р, Янкова Р, Ганчева М, Полова А, Матеев Г, Василева С, Цанков Н. Атопичен дерматит – Национален Консенсус на БДД. *Дерматология и Венерология* 2012, 1, 68-82.
9. Wollenberg A, Kimber M, Arents B, et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 1409-31.
10. Seger EW, Wechter T, Strowd L, et al. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 411-6.e4.
11. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 659-667.
12. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol* 2019; 10: 2847.
13. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 877-884.
14. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335-2348.
15. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; 184: 437-449.
16. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-Interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 826-835.