

АТОПИЧНИЯТ ДЕРМАТИТ ОТ ГЛЕДНА ТОЧКА НА АЛЕРГОЛОГА

Атопичният дерматит (АД), известен още като атопична екзема, е често хронично или рецидивиращо възпалително заболяване на кожата със значително социално и икономическо въздействие. За сяга 2.1-4.9% от възрастната популация и 15-20% от децата. През последните десетилетия честотата му се е увеличила 2-3 пъти в индустриализираните страни, но расте и честотата му в страните с нисък доход.

ранно начало на заболяването, висока честота на сенсibiliзация и съпътстваща бронхиална астма (при пациенти с тежко протичаща бронхиална астма, но без АД, такава мутация не се открива). Последни проучвания подсказват, че при активна екзема се получава редукция на концентрацията на филагрин дори при пациенти с нормален ген за синтеза му. Така че бариерната дисфункция на кожата се причинява по два механизма – вродена структурна аномалия и вторично възпалителни промени във филагриновия протеин. Това подчертава важността и на двете концепции за механизма на АД „отвътре навън” и „отвън навътре” (Фиг. 1).



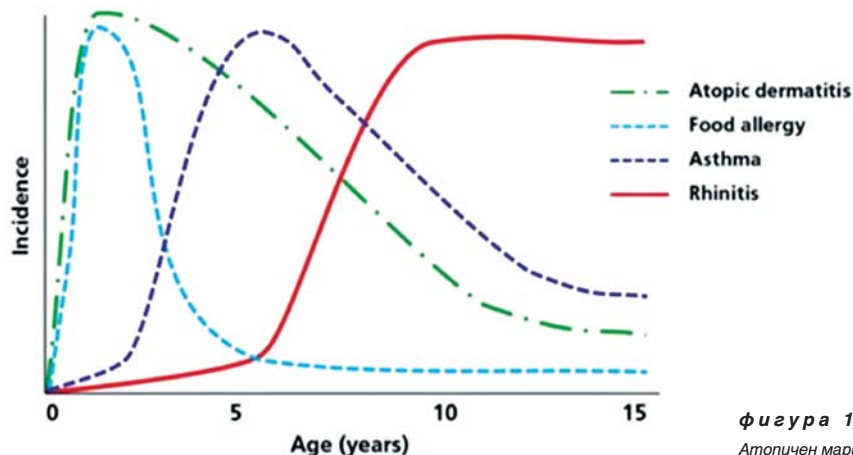
г-р Стефка Евтимова

Индивидуална практика, гр. Пловдив

Най-често заболяването започва в ранно детство, като първа стъпка от „атопичния марш”, който описва естествената еволюция на атопичните изяви през живота. Този модел подсказва обща етиология за различните атопични болести. Едно от доказателствата за тази обща етиология е установената мутация в гена за синтез на филагрин⁽¹⁾.

Настоящите генетични проучвания променят концепцията за бариерната функция на кожата. Филагринът е структурен протеин, синтезиран в стратум корнеум, който играе есенциална роля за поддържане на целостта на кожата бариера. Нарушената кожно-бариерна функция е свързана с повишена трансдермална загуба на вода, израз на което е сухотата на кожата при тези пациенти, а също и с повишена пенетрация на антигени

от околната среда. Генът за синтез на филагрин се намира в 1q 21 човешка хромозома. Повече от 30 гена участват в крайната диференциация на епидермиса. Генетична мутация за синтез на филагрин се среща само при половината от пациентите с АД. Обикновено това са пациенти с



Фигура 1:
Атопичен марш

АД протича със суха кожа, интензивен сърбеж и екзематозни промени, които флукуират във времето. Рисковите фактори, които определят продължителността на atopичния дерматит по-късно в живота, са ранно начало, алергичен ринит, екзема на ръцете.

Етиологията на АД все още е въпрос на проучвания и интерпретации. Първоначално възприеман като чисто алергично заболяване напоследък АД се интерпретира в контекста на сложното взаимодействие между генетичната предиспозиция към дисфункционална епидермална бариера и/или липиден състав, от една страна, и експозицията на вредни фактори от околната среда. Още повече, че алергията вероятно е епифеномен вследствие на нарушената кожна бариерна функция при atopични индивиди. Алергенната сенситизация има отношение към екзацербациите на болестта и при персистиращите форми.

При децата с АД се срещат следните алергични заболявания:

- Около 1/2 от децата с АД (особено тежките форми) имат хранителна алергия.
- 2/3 от децата с АД развиват алергичен ринит.
- 1/3 от децата с АД развиват бронхиална астма.

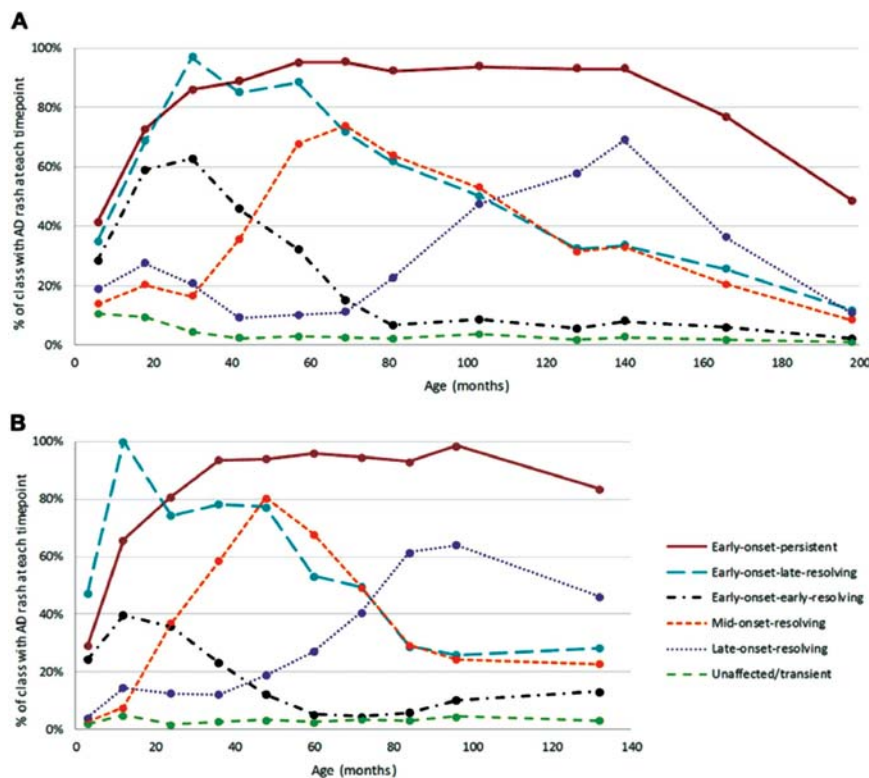
Хранителната алергия при АД се наблюдава още в първата година от живота, като най-честа е алергията към протеините на краве мляко, следвана от тази към яйчен белтък и жълтък. Осем храни обуславят приблизително 90% от хранителната алергия в детска възраст: мляко, яйца, пшеница, соя, риба, морски дарове, фъстъци, дървесни ядки (Фиг. 2).

Подозирането и доказването на хранителната алергия при тежко



фигура 2:

Осем храни причиняват 90% от хранителната алергия



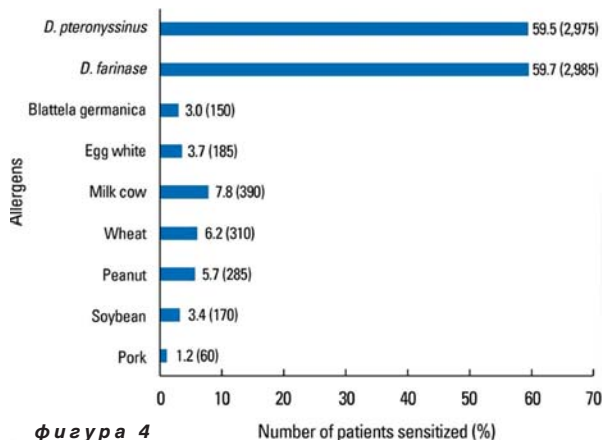
фигура 3

Lavinia Paternoster, PhD^a*Olga E.M. Savenije, MD, PhD; Longitudinal classes identified using LLCA in 2 independent birth cohorts: A, ALSPAC (n=9894) and B, PIAMA (n=3652).

1. АД, започваща при кърмачета и продължаваща по-късно в живота.
2. АД, започваща при кърмачета и продължаваща през детството.
3. АД, започваща при кърмачета и приключваща в ранно детство към 6-7 год. възраст
4. АД, започваща около 6-год. възраст и продължаваща до късно детство.
5. АД, започваща в късно детство (11 год. възраст) и приключваща по-късно в живота.

протичащите форми на АД е задължително. Отстраняването от диетични режим на алергизиращите храни води до значително подобрене на състоянието на кожата. Диагностицирането на хранителната алергия в ранна детска възраст винаги е лесна задача, тъй като патогенетичните механизми, които я обуславят, са различни. Най-общо се използва следният диагностичен алгоритъм:

1. Кожно-алергични тестове:
 - Prick-тест
 - Patch-тест
 - Prick to prick-тест
2. Доказване на специфични IgE антитела в кръвта.



фигура 4

3. Елиминационно-провокационна диета.

4. Двойно-сляпа, плацебо контролирана провокация с храни – златен стандарт; само в клинични условия.

През 2018 г. в две независимо проведени кохортни проучвания (последени от 0 до 16 год.), съответно във Великобритания (ALSPAC) при 9 894 деца и Холандия (PIAMA) при 3 652 деца, за първи път се идентифицират пет субфенотипа на atopичния дерматит в детска възраст^[3]. Съвпадението в резултатите от двете проучвания е впечатляващо (Фиг. 3).

Преобладаващата част от децата са били в група 3 – с ранно начало и приключващи в ранно детство. Този субтип се асоциира с мъжки пол. Двата от субтипозите с персистиране на заболяването (ранно започващ, персистиращ; и ранно започващ, приключващ по-късно в живота) са свързани с генетични мутации за синтеза на филагрин, както и с лична и фамилна история за atopични заболявания.

Около 1/3 от децата с АД имат прояви скоро след раждането и „израстват“ заболяването около 5-годишна възраст.

Тези деца, при които екземата персистира, е по-вероятно да имат фамилна обремененост с това заболяване, както и риск от последващи алергични заболявания, като алергичен ринит и бронхиална астма.

Генетичният рисков фактор предполага по-тежко и дългосрочно протичане на АД (понякога за цял живот) и именно при тези пациенти ще бъдат провеждани допълнителни проучвания с цел търсене на персонализиран подход и лечение.



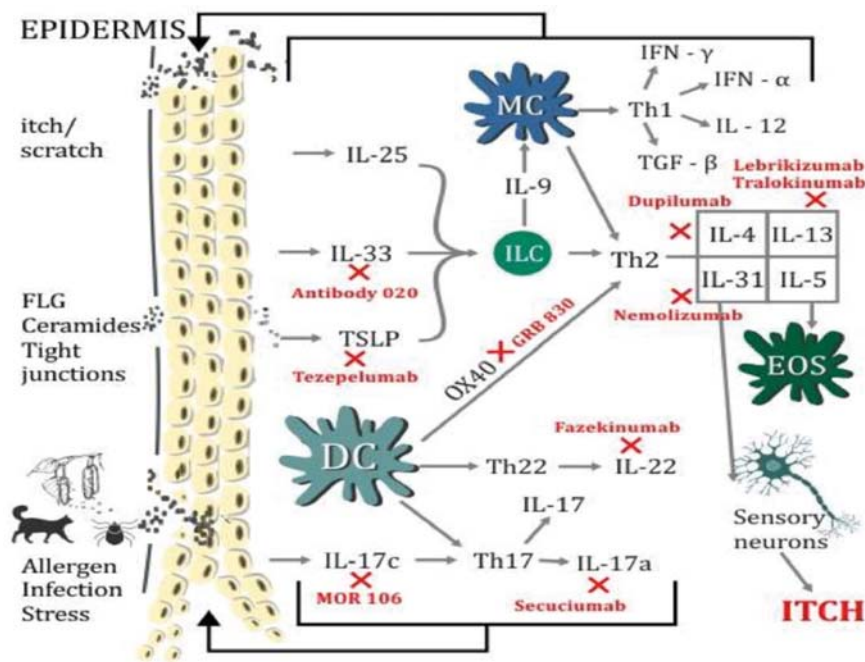
Нови биологични терапии в лечението на АД

Тежките рефрактерни форми на АД, които не се поддават на лечение с конвенционална терапия, могат да се подобрят от новите биологични терапии. Прогресът в разбирането на имунопатологията на АД позволява идентифицирането и прилагането на нови таргетни молекули в областта на биологичната терапия^[9].

Алергенна имунотерапия. При тежките форми на АД се установява сенсibilизация освен към храни и към акари в домашен прах (Фиг. 4).

Алергенната имунотерапия и в двете ѝ форми (субкутанна и сублингална) е ефективно лечение на алергичния риноконюнктивит. Отдавна се дискутира ползата ѝ при деца с atopичен дерматит и доказана алергия към акари. Резултатите от клинични проучвания са противоречиви. При 56 деца с тежка форма на АД (Фиг. 5) е проведена имунотерапия с акари със значително подобряване на състоянието на кожата в сравнение с контролната група. В други проучвания такъв резултат не е отчетен. Необходими са бъдещи изследвания, които да определят тези субгрупи деца с тежко протичащ АД, както и нови биомаркери, които предвиждат добрия отговор към имунотерапия.

Omalizumab е рекомбинантно, ху-



фигура 6

манизирано, моноклонално IgG1-анти тяло. Резултатите от приложението му за лечение на тежките, рефрактерни форми на АД са противоречиви. Въпреки че повечето данни от малки рандомизирани проучвания показват клинично подобряване на екземата, малък на брой проучвания не показват подобряване при терапия с Omalizumab. Отговорът към терапията зависи от липсата на мутация в гена за синтез на филлагрин и по-ниското ниво в тоталните серумни IgE. Това са факторите, асоциирани с по-добър отговор към анти-IgE терапия. Всички проучвания показват добър профил на безо-

пасност както при възрастни, така и при деца над 12-годишна възраст, лекувани с Omalizumab. Така или иначе наличието на голяма вариабилност на отговора към това лечение, както и липсата на стандартизирани протоколи, са проблеми, които предстоят да бъдат решени. При пациенти с тежка, рефрактерна форма на АД, с atopична диатеза (сенсibilизация към акари, умерено количество серумни тотални IgE, съпътстваща бронхиална астма и алергичен ринит), Omalizumab 300 mg веднъж месечно води до сигнификантно подобряване, което се открива още в първите три месеца от

лечението^[4,5].

Dupilumab е напълно хуманизирано, моноклонално антитяло срещу интерлевкин 4 (IL-4) рецептор α . Dupilumab, като моно или комбинирана терапия, води до ефективен контрол над болестта, подобрене на кожните лезии, сигнификантно намаляване на сърбежа и подобро качество на живот на пациентите. При тежките форми на АД ефектът е бил наблюдаван след 4-седмично лечение с Dupilumab. Повлияването с Dupilumab е бързо, ефективно и безопасно^[6,8].

АД все още представлява голямо предизвикателство както за лекарите, така и за пациентите, особено тежките за лечение, рефрактерни форми. Прогресът в разбирането на патофизиологията му разкрива множество лица (субтипове), което позволява персонализиран подход и използването на нови биологични молекули за терапевтично повлияване (Фиг. 6). През последните години освен конвенционалното лечение се натрупаха и доста данни за ефекта на алерген-специфичната имунотерапия при селектирани слу-

чаи на АД. Безспорни данни има и за ефикасността на Dupilumab, докато други имуномодулаторни агенти (като Nemolizumab, Lebrikizumab, Tralokinumab, Ustekinumab и Apremilast) показват обещаващ, но непотвърден ефект и безопасност при АД. ■

книгопис:

1. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ and Abramson MJ: Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*, 69:17–27. 2014. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
2. Lavinia Paternoster, PhD,a, Olga E.M. Savenije, MD, PhD et al.: Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar; 141(3): 964–971.
3. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE and Cohen DJ: Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 54:68–72. 2006. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
4. Wang HH, Li YC and Huang YC: Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 138:1719–1722. 2016. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
5. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Folster-Holst R, Adamski J, Illig T, Ring J and Weidinger S: Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 69:132–135. 2014. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
6. Hamilton JD, Ungar B and Guttman-Yassky E: Drug evaluation review: Dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*. 7:1043–1058. 2015. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
7. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, et al: Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 371:130–139. 2014. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
8. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, et al: Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 389:2287–2303. 2017. View Article : Google Scholar : PubMed/NCBI.
9. Diana Deleanu Irena Nedelea: Biological therapies for atopic dermatitis: An update; *Experimental and Therapeutic Medicine*; November 19, 2018.
10. Amy R Mulick, Victoria Allen, et al. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics; *BMJ Open*. 2018.