

АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

АТОПИЧНИЯТ ДЕРМАТИТ (АД) е едно от най-разпространените възпалителни кожни заболявания. Обикновено се развива в детството и може да продължи и в зряла възраст, по-рядко започва в средна или късна възраст. АД се проявява като рецидивираща, сърбяща, локализирана екзема, често със сезонни колебания. Хроничният и рецидивиращ ход на заболяването, тежкия сърбеж, клиничните признаци, съпътстващите състояния и дерматологични усложнения на АД водят до нарушен сън и намалена производителност на работното място или в училище, със значителни негативни ефекти върху емоционалния и социалния живот, развитие на депресия, тревожност и суицидни мисли (особено при продължително заболяване), които в крайна сметка водят до значително нарушаване на качеството на живот на пациентите и техните семейства и определят социалната значимост на АД.



г-р Елена Петкова

Клиника по
алергология, УМБАЛ
„Александровска“,
МУ-София

Социална значимост на АД – епидемиология и бреме

Разпространението и заболяемостта от АД са се увеличили през последните няколко десетилетия^[1]. Проучването за Глобалното бреме на заболяванията показва, че 15-20% от децата и го 10% от възрастните страдат от АД, което го прави 15^{то} най-често срещано нефатално заболяване^[2,3]. Нарастващото разпространение в страните с високи доходи и индустриализираните страни се свързва с някои фактори на околната среда като замърсен въздух и използваните в домакинствата хигиенни продукти^[4]. Проучването за Глобалното бреме на заболяванията показва, че АД е и кожно заболяване, свързано с най-голямото бреме за пациентите, определено чрез показателя DALY (година живот, коригирани с нетрудоспособността)^[4]. Допълнително, в едно ретроспективно проучване, използването на здравни грижи и годишните разходи за лечение са по-високи при пациентите с АД отколкото при съвпадащи контроли без АД и

са свързани с тежестта на заболяването^[5]. АД нарушава значително качеството на живот на пациента и неговото семейство, повлиявайки социалните, икономическите, академичните и професионалните постижения. Може дори да се наложи пациентите с АД да променят професията си поради кожното си заболяване^[6].

Патогенеза на АД

АД се развива в резултат на взаимодействията между генетични фактори и фактори на околната среда, дисфункция на кожната бариера, микробен дисбаланс, имунна дисрегулация и определени тригери на кожното възпаление от околната среда^[7-9]. Възпалението е резултат от нарушаването на епидермалната бариера и активирането на епидермалните инфламаторни гендритни и вродени лимфоидни клетки, които привличат и взаимодействат с навлизащите на мястото на възпаление Th2 клетки. Активираните Т-клетки освобождават цитокини в кожата, главно интерлевкин (IL)-4, IL-13 и IL-31, които активират надолу по веригата

Янус-киназните (JAK) пътища. Впоследствие тези цитокини участват в поддържането на възпалението, сърбежа и производството на антиген-специфичен IgE чрез активиране на В-клетките и плазматичните клетки. Някои проучвания идентифицират и групи имуноендотипове, например свързани с активирането на групи Т-клетъчни пътища (Th1, Th17 и Th22), които се асоциират най-често с расата или етническата принадлежност^[10]. Така например, активирането на Th2 и Th17 пътищата е съобщено при азиатски пациенти, докато при пациенти с европейски произход има предимно активиране на Th2 пътя. Активирането на Th1 и Th17 пътищата също липсва при чернокожи пациенти с атопичен дерматит^[11]. Тези разлики могат да обяснят различните прояви на екзематозните лезии според расата или етническата група. Въпреки това таргетиращата Th2 медиаторите и цитокини терапия е най-обещаващият индивидуализиран подход на лечение^[12-14].

Мутациите в гена за филагрин (FLG), които засягат 30-50% от белите

Ключови думи:

атопичен дерматит, бреме, патогенеза, симптоми, диагностика, лечение

таблица 1

ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА АД СПОРЕД
АМЕРИКАНСКАТА АКАДЕМИЯ ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА	ОПИСАНИЕ
ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
Екзема	Хронична или рецидивираща екзема с характерна морфология и специфични за възрастта белези
Стагий	Остър, подостър или хроничен
Тежест	Лека, средно тежка или тежка
Имуноенготип	Th2 клетки при бели и чернокожи, Th2 и Th17 клетки при азиатци
Пруритус	
ВАЖНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
Начало в ранна възраст	Обикновено между 2-месечна и 6-месечна възраст
Атопия	Лична и/или фамилна анамнеза, IgE реактивност (повишен общ и/или алерген-специфичен серумен IgE при до 80% от пациентите)
Ксероза	
АСОЦИИРАНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	
Атипични съдови реакции	Бледност на лицето или бял дермографизъм
Перифоликуларни лезии	Кератоза pilaris, перифоликуларна акцентуация
Очни или периорбитални промени	Симптом на Hertoghe
Други регионални промени	Периорални промени, периаурикуларни лезии, питириазис алба, хиперлинейни глани, ихтиоза
Хронични лезии от разчесване	Лихенификация, лезии с прурито
Свързани състояния	Бактериални кожни инфекции (импетиго, кожни абсцеси), вирусни инфекции (екзема херпетикум, инфекция с molluscum contagiosum), гъбични инфекции (дерматофития, кандидоза), алергични състояния (астма, ринит/риноконюнктивит, хранителна алергия), възпалително заболяване на червата, ревматоиден артрит, влошаване на качеството на живот (нарушение на съня), тревожност, депресия, самоубийство

пациенти са основните генетични фактори, свързани с дисфункцията на кожната бариера^[8]. Филагринът, който се произвежда от епидермалните кератиноцити в горния слой, отговаря за производството на естествените овлажняващи фактори и липидния матрикс, който задържа свързани кератиноцитите в роговия слой. Така мутациите, водещи до загуба на функцията на FLG, водят до нарушена кожна бариера и повишена трансепидермална загуба на вода, което в крайна сметка води до суха кожа. Липсата на кожни липиди намалява също и производството на епидермални антимикуробни пептиди, което води до повишена микробна дисбиоза^[8,9]. Това нарушение в кожната бариера прави възможно проникването на алергени през кожата и предизвиква сенсибилизация.

Факторите на околната среда (екстремни температури, ултравиолетова радиация, замърсяване на въздуха, повишена твърдост на водата и повишена честота на употреба на домакински продукти) играят роля в предразположението към и влошаването на АД^[7]. Изследване на микробиома на кожата при пациенти с АД показва колонизация предимно от патогенен *S. aureus*, което заедно с намаленото производство на епидермални антимикуробни пептиди, може да има клинични последици за развитието на импетиго и кожни абсцеси в областите на екзема^[7].

Сърбежът при АД се дължи на взаимодействието между пруритогените, освободени от кератиноцити, мастоцити и имунни клетки (Т-клетки и еозинофили) и малките сензорни нервни влакна в кожата. Пруритогените включват Th2 цитокини (особено IL-4, 13 и 31), тимусен стромален лимфопоетин (провъзпалителен

таблица 2

ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ		
ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГИЯ	МЕРКИ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕНО СРЕДСТВО	СТАДИЙ НА АД/ ВЪЗРАСТОВО ОГРАНИЧЕНИЕ
ОБЩИ МЕРКИ		
Деколонизация	Обучение относно ежедневната грижа и хигиена на кожата, мерки за хигиена от околната среда (почистване на повърхности, оборудване, устройства)	Всички стадии
Терапия на кожните инфекции	Зависи от инфекцията (напр. локални гезинфектанти, системни антибиотици, системен ацикловир, отстраняване на molluscum contagiosum)	Всички стадии
Основни грижи за раните	Покриване на отворените или сълзящи рани	Всички стадии
Избягване на тригерите	Намаляване на контакта с алергени	Всички стадии
Обучение	Поведенческа терапия, техники за релаксация	Всички стадии
ТОПИКАЛНИ ТЕРАПИИ		
Емолиенти	Овлажнители с хидрофилна основа, емолиенти с урея, масла за вана, душ гелове, терапия с мокри компреси (увеличава проникването на локални агенти, намалява загубата на вода)	Всички стадии (емолиенти с урея не се използват при деца ≤5 г.)
Емолиенти с противосърбежно съдържание	Ментол и ментолови производни, polidocanol или лидокаин	Всички стадии
Имуносупресори	КС, калциневринови инхибитори (pimecrolimus, tacrolimus), инхибитор на фосфодиестераза-4 (crisaborole)	Всички стадии. Изборът на КС клас зависи от възрастта на пациента и тежестта на АД
ТОПИКАЛНИ ТЕРАПИИ, КОИТО ОЩЕ НЕ СА ОДОБРЕНИ		
ЈАК инхибитори	Cerdulatinib (pan-JAK, SYK), delgocitinib (pan-JAK), ruxolitinib (JAK1 u JAK2), tofacitinib (JAK1 u JAK3)	
Инхибитор на арил въглеродородния рецептор	Tarinarof	
СИСТЕМНИ ТЕРАПИИ		
Ултравиолетова фототерапия	Теснолентова UVB (311-313 nm), UVA1 (340-400 nm)	Средно тежък АД (рядко се използва при деца в предпубертет)
Имуносупресори (p.o. или s.c.)	Азатиоприн, КС (само кратки курсове), циклоспорин, метотрексат	Тежък АД
Биологична терапия (s.c.)	Антагонист на интерлевкин-4Rα (dupilumab)	Тежък АД (≥6 г.)
ЈАК инхибитор (p.o.)	Baricitinib (JAK1 u JAK2)	Средно тежък до тежък АД (възрастни)

цитокин, получен от епитела), хистамин, протеази и невропептиди. Тези пруритогени се свързват с рецепторите на сензорните С-нервни влакна и Аδ-нервните влакна в епидермиса и дермата, които отговарят за усещането за сърбеж и болка. Пациентите с АД в допълнение към сърбежа, съобщават често и за болезнени усещания като парене и боджежи в екзематозните кожни области^[15]. Повечето пруритогени се свързват с нехистаминергични нервни влакна. Една малка подгрупа (<5%) от кожните С-нервни влакна са чувствителни към хистамин, но въпреки това блокирането на H1 рецепторите с антихистамини не води до контрол на сърбежа^[16]. Пруритогените се отделят не само при възпаление, но и при разчесване. Това може да доведе до свръхчувствителност на нервните влакна в резултат на порочния кръг сърбеж-разчесване, което е в съответствие със съобщаваното от пациенти увеличаване на сърбежа след разчесване^[17,18]. IL-4α рецепторната субединица се експресира в чувствителните за сърбеж нервни влакна и може да ги хиперсенситилизира към сърбежа при продължителна стимулация с IL-4^[19]. Това може отчасти да обясни порочния кръг сърбеж-разчесване и бързата полза от инхибирането на JAK1 и JAK2 на долу по веригата и на IL-4α рецепторните пътища.

Клинична картина

Клиничните характеристики на АД варират в зависимост от възрастта, стадия на заболяването, расата/етническата група и географското местоположение. Типичните остри промени са представени от ограничени екзематозни лезии, които се характеризират с папули, папуловезикули, оток, образуване на

корички и лющене, с хиперпигментация или хипопигментация на лезиите след преминаване. При тежък АД областите на екзема се сливат в по-големи области на генерализиран еритем на кожата (еритродермия). При децата екземата може да бъде широко разпространена по тялото и да обхване главата, лицето, бузите, както и ръцете и краката, с често засягане на вентралните части на китките и торса^[20]. Кожата в областта на пелените също се засяга често^[20]. С възрастта лезиите стават по-ограничени и обхващат ръцете и краката, основно поплитеалните флексури и ръцете, подбедриците и стъпалата, шията и около очите. Честотата на дерматит на ръцете и краката е по-висока сред възрастните отколкото сред децата^[20].

Сърбежът е най-характерният белег на АД, а интензивността му до голяма степен съответства на тежестта на заболяването^[21]. Сърбежът се влошава от стрес, изпотяване от физическа активност, повишена температура и влажност на околната среда, както и от контакт с вълнени дрехи^[21]. Разчесването, свързано със сърбежа, предизвиква екскориации, кръвене или образуване на хеморагични корусти. Персистиращото разчесване води до лихенификация, както и до пруритогу нодуларис, който се характеризира с образуване на генерализирани, силносърбящи възли. Пациентите с АД имат някои асоциирани клинични признаци като разрежено окосмяване в латералната част на веждите (симптом на Hertoghe) или повишена плътност и дълбочина на кожните гънки на гланите (хиперлинейни глани)^[20]. При повечето пациенти (75%) се появяват зони на суха кожа (ксероза), които персistirат дори по време на ремисия на екземата^[20]. Наличието на тези признаци

помага да се постави диагнозата АД, но липсата им не я изключва. АД има хроничен рецидивиращ ход, но тези клинични признаци и свързаните с разчесването лезии като лихенификации, се задържат и в периодите, когато екземата не е изострена.

Диагностика

Клиничната диагноза на АД се основава на морфологичните особености и местоположението на кожните лезии, наличието на свързани клинични признаци и характерна анамнеза^[21]. Американската академия по дерматология определя основните характеристики, използвани за диагностициране на заболяването (*Таблица 1*)^[21].

Тежестта на АД може да бъде количествено определена с помощта на различни методи за оценяване като Индекс на площта и тежестта на екземата (EASI) и Скала за оценка на АД (SCORAD)^[22]. EASI оценява тежестта на еритема, дебелината, екскориациите и лихенификацията и процента на засягане на кожата в четири области на тялото (глава, трункус, ръце и крака). Резултатите се сумират, като общият резултат варира от 0 до 72.

Счита се, че EASI скор от 7 или по-нисък показва леко заболяване, 8 до 21 – умерено тежко заболяване, 22 до 50 – тежко заболяване и 51 до 72 – много тежко заболяване. Оценката SCORAD взема предвид повече видове лезии и области на тялото от EASI и се изчислява на базата на засегнатата област на кожата и тежестта на еритем, оток, сълзене, образуване на корусти, лихенификация и сухота, оценени отделно за главата и шията, ръцете и краката, предната част на торса, гърба и гениталиите. Скорът включва до-

кладваната от пациента тежест на симптомите на базата на две 100-точкови визуални аналогови скали – една за загуба на сън и една за сърбеж. Общият резултат варира от 0 до 103, като резултатът от и под 25 показва леко заболяване, 26 до 50 – умерено тежко заболяване и 51 до 103 – тежко заболяване^[23].

Съпътстващи заболявания

Пациентите с АД са с риск за развитие на „атопичен марш“ – последователното развитие на алергични нарушения – хранителни алергии (особено при деца), алергичен ринит и астма^[24]. Тази индукция на алергични състояния се счита за свързана с пропускливостта на кожата бариера и последващото по-лесно проникване на алергени, както и предразположението на имунната система да реагира на алергените с отговор на CD4+ тип 2 хелперните Т (Th2) клетки, водещо до производство на В-клетъчни антитела.

Допълнително, пациентите с АД от всяка възраст са изложени на повишен риск за развитие на кожни бактериални, вирусни или гъбични инфекции поради дефектите на кожата бариера, бактериална колонизация на кожата (особено от *Staphylococcus aureus*) и променен кожен микробиом^[25,26]. Най-честите кожни инфекции при пациентите с АД са тези, предизвикани от *S. aureus* (импетиго и абсцеси), свързаната с вируса на херпес симплекс 1 екзема херпетикум и инфекцията с *molluscum contagiosum*^[25,27,28]. Могат да се развият също и гъбични инфекции като кандидоза на кожата или ноктите^[26]. В резултат на кожните инфекции, пациентите с АД са изложени на по-висок риск и за живота-застрашаващи системни инфекции (напр. остеомиелит, септичен артрит и ендокардит), въпреки че такива усложнения са редки^[25,29].

Лечение

Изборът на терапия за АД зависи от клиничния стадий (лек, умерено тежък или тежък), степенята на засягане на телесната повърхност, възрастта, съпътстващите състояния и лекарствата, приемани от пациента, тежестта на сърбежа, степенята на нарушение на качеството на живот и целите на пациента (Табл. 2)^[30,31]. За всички стадии на заболяването, включително периодите без екзема, се препоръчва прилагане на общи мерки като употреба на емолиенти (със или без противосърбежни средства), профилактика на инфекциите и избягване на тригерите за екзацербация. Когато се появи екземата, като първи подход се препоръчва използването на локални имunosупресивни терапии. Crisaborole е инхибитор на фосфодиестераза-4, който е одобрен наскоро за лечение на АД в САЩ, но не е наличен във всички страни.

При умерена екзема може да се приложи ултравиолетова фототерапия, но не се използва при деца и млади хора поради възможността за развитие на рак на кожата при продължителна употреба. При тежък АД може да се използват някои конвенционални системни имunosупресори като кортикостероиди (КС), циклоспорин или метотрексат. Тези средства обаче не таргетират специфичната за АД имунна дисрегулация и могат да доведат до тежки нежелани реакции, включително чернодробна и бъбречна дисфункция.

В последните години има значителен напредък в разработването на Th2-таргетни терапии. Обещаващи агенти са моноклоналните анти-

тела срещу IL-4, 13, 22 и 31, инхибиторите на фосфодиестераза-4 и JAK инхибиторите (локални и системни), повечето от които са изследвани във Фаза 2-3 проучвания. В едно сравнително проучване, IL-4 антитялото dupilumab и JAK инхибиторът abrocitinib са свързани с намаляване на признаците и симптомите на АД в сравнение с плацебо, а abrocitinib превъзхожда dupilumab по отношение на намаляване на сърбежа след две седмици, но като цяло и с двете лекарства се постигат сходни резултати^[32]. ■

Книгопис:

1. Sonja Ständer. Atopic Dermatitis. N Engl J Med 2021; 384:1136-1143.
2. Asher M, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab 2015.
4. Laughter M, Maymone M, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. Br J Dermatol 2021.
5. Drucker A, Qureshi A, Amand C, et al. Health care resource utilization and costs among adults with atopic dermatitis in the United States: a claims-based analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2018.
6. Drucker A, Wang A, Li W, et al. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. Journal of Investigative Dermatology Volume 137, Issue 1, January 2017.
7. Naria S, Silverberg J. The role of environmental exposures in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep.
8. Patrick G, Archer N, Miller L. Which way do we go? Complex interactions in atopic dermatitis pathogenesis. J Invest Dermatol 2021.
9. Langan S, Irvine A, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet 2020.
10. Suaini N, Tan C, Loo E, Tham E. Global differences in atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2021.
11. Brunner P, Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2019.
12. Ruzicka T, Hanifin J, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017.
13. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. N Engl J Med 2020.
14. Schneider L. Ditching the itch with anti-type 2 cytokine therapies for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017.
15. Ständer S, Simpson E, Guttman-Yassky E, et al. Clinical relevance of skin pain in atopic dermatitis. J Drugs Dermatol 2020.
16. LePondévin L, Lee D, Shi V. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2019.
17. Yosipovitch G, Berger T, Fassett M. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2020.
18. Pogatzki-Zahn E, Pereira M, Cremer A, et al. Peripheral sensitization and loss of descending inhibition is a hallmark of chronic pruritus. J Invest Dermatol 2020.
19. Oetjen L, Mack M, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell 2017.
20. Yew Y, Thyssen J, Silverberg J. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. J Am Acad Dermatol 2019.
21. Huet F, Fafra M, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaud E. Characteristics of pruritus in relation to self-assessed severity of atopic dermatitis. Acta Derm Venerol 2019.
22. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014.
23. Chopra R, Vakharia P, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2017.
24. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. Front Immunol 2020.
25. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong P. The infectious complications of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2021.
26. Ren Z, Silverberg J. Association of atopic dermatitis with bacterial, fungal, viral, and sexually transmitted skin infections. Dermatitis 2020.
27. Damevska K, Emurlai A. Molluscum contagiosum in a patient with atopic dermatitis. N Engl J Med 2017.
28. Micali G, Lacarubba F. Eczema herpeticum. N Engl J Med 2017.
29. Drouot C, Vittrup I, Kerbrat S, Egeberg A, Thyssen J. Risk of systemic infections in adults with atopic dermatitis: a nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol 2021.
30. Sidbury R, Davis D, Cohen D, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014.
31. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part 1. J Eur Acad Dermatol Venerol 2018.
32. Bieber T, Simpson E, Silverberg J, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis N Engl J Med 2021.