


АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

НОВИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО


г-р **Димитрина Серафимова, гм,**
доц. г-р **Косара Дреновска, гм,**
проф. г-р **Любка Гаврилова-Митева,**
гм

Категора по
дерматология и
венерология, МФ,
МУ-София

УМБАЛ
"Александровска"
ЕАД, гр. София

Атопичният дерматит съпътства човечеството от векове, но едва в последните десетилетия развитието на науката достига такива нива, които позволяват задълбочено проучване и натрупване на голямо количество нови знания за интимните патогенетични механизми на заболяването. Понастоящем се приема, че atopичният дерматит е инфламаторно заболяване със системен характер, развиващо се при участие на голям брой елементи на имунната система, особености в изграждането на кожата барьера, подчертана наследственост и съществено влияние на фактори на околната среда^[1,2].

Важни патогенетични механизми

Основна роля в пълноценното изграждане и поддържане на кожата барьера играе белтъкът филагрин (Filament Aggregating Protein). Със своето ключово участие в процесите на диференциация на кератиноцитите той допринася за осигуряване на здравата спойка между клетките^[3]. При дефекти в този механизъм се създават условия за увеличаване на трансепидермалната водна загуба (TEWL), с последващо развитие на сухота на кожата. Про-

АТОПИЧНИЯТ ДЕРМАТИТ е от най-честите поводи за консултации в дерматологичните кабинети. Това е заболяване с хронично-рецидивиращо протичане, характерно засягане на кожата и наследствено предразположение. Не е рядкост към кожата симптоматика да се добавят оплаквания като бронхиална астма, алергичен ринит и конюнктивит. При разгърнатата клинична картина се повлиява в значителна степен качеството на живот на пациентите, които могат да изпитват големи затруднения в процеса на социалната си адаптация и реализация. Въпреки огромното разнообразие на терапевтични средства както за локална, така и за системна употреба, те допринасят за контрол на състоянието с променлив успех. Нови данни за патогенезата на atopичния дерматит са повод за преразглеждане и допълване на терапевтичните стратегии и подходи.

мяна в качеството на кожата микробиом и улеснения достъп на редица външни агенти в дълбочина на епидермиса вероятно включват каскада от имунологични събития с участието на Т-лимфоцити, мастоцити, имуноглобулини, редица сигнални молекули с краен резултат кожно възпаление^[4]. Филагрин се образува в резултат на сложна трансформация на профилагрин. Информация за него е кодирана в хромозома 1q21 в рамките на епидермалния диференциационен комплекс^[5]. Научни изследвания показват, че мутации в гена, кодиращ филагрин може да са отговорни за прояви на тежка сухота на кожата, както и че почти 50% от всички тежки случаи на екзема може да имат поне една мутация на същия ген^[6,7]. В допълнение, експресията на филагрин в кератино-

цитите се регулира от IL-4 и IL-13, а самите кератиноцити в епидермис с нарушена барьера имат потенциал да произвеждат големи количества тимусен стромален лимфопоетин, IL-25 и IL-33. Всичко това води до имунно отклонение тип 2 чрез OX40L/OX40 сигнализиране^[8,9].

Хистологични изследвания на биопсичен материал от активни кожни лезии при atopичен дерматит показват инфилтрация със CD4+ Т-клетки, резидентни в кожата гендритни клетки, лимфоидни клетки и Лангерхансови клетки^[10]. Установяването на подобна находка във видимо здрава кожа на atopични пациенти доказва наличието на субклинично възпаление и важната роля на тези клетки в разгръщането на инфламаторната реакция^[11-13]. Моментното превалиране на едни или

други Т-клетки е динамично и непостоянно. То варира в зависимост от различни фактори като възраст, етническа принадлежност, стадий на заболяването^[9,14]. Считаният за основен Th2 възпалителен път при АД^[8] се допълва с участието на други Т-клетъчни субпопулации (Th1, Th17 и Th22). Свързаните с тях цитокини също допринасят за патологията на заболяването. Участието на цитокините е опосредствано от системата Янус-киназа (JAK). Семейството JAK включва JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (тирозин-киназа 2)^[15,16]. Освен горепосочените IL-4 и IL-13 в патогенезата на атопичния дерматит се включва и IL-31, произведен от тип 2 Т-клетките, който се счита за основен пруритогенен цитокин.

Познанието за сложността на патогенетичните процеси, динамиката на тяхното проявление, познаването на елементите, осъществяващи биологичните взаимодействия, но също и факторите, които могат да ги модифицират, са понастоящем обект на интензивни изследвания и в крайна сметка – добра основа за бъдещо разработване на лекарства за АД.

ЛЕЧЕНИЕ – настояще и перспективи

Обгрижването на пациентите с атопичен дерматит е комплексна и сложна задача, изискваща обединените усилия на пациент и лекар. Често уменията на лекаря и търпението на пациента са поставени на сериозно изпитание. Погрешно разбира не за естеството на заболяването води до нереалистични очаквания и обезкуражаване на болните. Необходимостта от реализиране на спе-

цифична хигиенна грижа за кожата в ежедневен порядък, съпътствано от епизоди на медикаментозно лечение, изискват значителен времеви и финансов ресурс. Оценката полза-риск за всеки отделен прилаган медикамент е от най-съществено значение. За повлияване на пациентите със среднотежки и тежки форми на атопичен дерматит само локалното лечение е недостатъчно и се прибягва до системно такова. Широко използваните кортикостероиди и цитостатици имат редица тежки странични ефекти, особено при по-продължителна употреба и намагат чест контрол на състоянието.

Съвместните усилия на медицината и фармацевтичната индустрия позволяват разработването на нови класове медикаменти, прецизно насочени срещу конкретни компоненти на патологичния процес. Те са в различна фаза на клинични проучвания или вече разрешени за употреба в някои страни. Такива са биологичните препарати и инхибиторите на Janus киназа, т.нар. JAK-инхибитори и други^[17-20].

Биологични препарати

Моноклонални антители, насочени срещу определени сигнални молекули. Свързвайки се с тях, те затрудняват реализирането на патогенетичните пътища на възпаление и спират или силно забавят появата на клинични симптоми. Налични са в инжекционна форма, като се прилагат по схема през различни интервали от време. В тази група се отнасят:

Dupilumab – инхибитор на интерлевкин IL-4/IL-13 рецепторна алфа субе-

диница (Ra),

Lebrikizumab и **Tralokinumab** – инхибитори на IL-13,

Nemolizumab – инхибитор на IL-31 (IL-31 е цитокин, който доказано влияе на формирането на сърбежа) и показва потенциал за намаляване на сърбежа и подобряване на съня.

Инхибитори на Janus киназа (JAK-инхибитори)

Представяват малки молекули, имащи потенциал да блокират Janus-киназията, участваща в имунния отговор при редица заболявания, включително и атопичен дерматит. Възможността за пероралното им приложение се възприема като преимущество от част от пациентите.

Тук се отнасят:

Upadacitinib и **Abrocitinib** – JAK1 инхибитори.

Tofacitinib – JAK1 и JAK3 инхибитор.

Ruxolitinib – JAK1 и JAK2 инхибитор.

Delgocitinib – локален пан-JAK инхибитор, получил одобрение за локално лечение на средно тежки и тежки форми на атопичен дерматит.

Delgocitinib, Tofacitinib и Ruxolitinib са обещаващи освен за перорално, също така и за локално приложение.

Инхибитори на фосфодиестераза-4 (PDE4)

Имат потенциал да намаляват възпалението чрез модулиране на нива-

та на цикличния АМР.

Крисаборол – Локален PDE4 инхибитор, удачен при лек до умерен АД, предоставяйки нестероидна опция за лечение.

Модуляция на микробиома

Препарати, целящи възстановяване на микробната екосистема на кожата и балансиране на съотношението на различните видове бактерии, поселяващи нейната повърхност.

Тук се отнасят:

Локални пробиотици – тези продукти имат предназначение да насърчат полезните бактерии върху кожата, потенциално намалявайки възпалението и подобрявайки кожаната бариера.

Ендолизинова терапия – използва ензими, които специфично таргетираат и унищожават патогенни бактерии като *Staphylococcus aureus*, често свързани с обострянето на атопичния дерматит.

Колкото и да са мощни и щадящи новите медикаменти за терапия на атопичен дерматит, те не са лишени от странични ефекти. Мерките за безопасното им използване трябва да се съблюдават безкомпромисно и пациентът да остане под наблюдение за целия период на лечение съгласно възприетите медицински стандарти и консенсуси.

С поглед в бъдещето...

Дори и да са обещаващи резулта-

тите, опитите за въздействие и модифициране на възпалителните пътища на заболяванията не са в състояние да осигурят излекуване или дългосрочни ремисии, поддържани без лечение. Действайки на патогенетично ниво, те облекчават състоянието, но не отстраняват причините. Затова погледите на изследователите се насочват все повече към проучване на наследствеността и генните мутации. Настойчиво се търсят пътища за отстраняване на генните дефекти, в това число – и на полигенно детерминирани заболявания.

Макар и в експериментален етап и ранен стадий на проучване, редица учени разработват възможности за генна терапия, използвайки различни инструменти за генно редактиране. В научната литература вече се откриват данни за осъществено модифициране на дендритни клетки с CRISPR/Cas9 технология^[21,22]. Съобщените данни са окуражителни и показват значително намаляване на производството на Th2 цитокини и свързаните с това последици.

Заклучение

Търсенето и откриването на все нови и нови лекарствени средства за повлияване на атопичния дерматит дава по-различни перспективи за пациентите и представлява огромен допълнителен и надежден арсенал в ръцете на лекарите. Същевременно се поставят огромни изисквания пред специалистите за задълбочено познаване на характеристиките на терапевтичните препарати, но това разширява възможностите за индивидуален подход към всеки отделен пациент. ■

Книгопис:

- Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1447:21-35.
- Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E et al. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 May;151(5):1145-1154.
- Markova NG, Marekov LN, Chipev CC et al. (January 1993). "Profilaggrin is a major epidermal calcium-binding protein". *Molecular and Cellular Biology.* 13 (1):613-25.
- Sawa M, Papadopoulos NG, Gregoriou S et al. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024 Feb 22;29(2):84.
- Kypriotou M, Huber M, Hohl D (September 2012). "The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the "fused genes" family". *Experimental Dermatology.* 21 (9):643-9.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. (April 2006). "Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis". *Nature Genetics.* 38 (4):441-6.
- Enomoto H, Hirata K, Otsuka K et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet* 53, 615 (2008).
- Furue M, Ulzli D, Vu YH et al. Pathogenesis of atopic dermatitis: current paradigm. *Iran J Immunol.* 2019;16(2):97-107.
- Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):28-35.
- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396(10247):345-360.
- Gray CL. Proactive therapy in atopic dermatitis. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2019;32(3):140-146.
- Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):8707.
- Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1615-1625.e1611.
- Fania L, Moretta G, Antonelli F et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: from pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2684.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-1122.
- Harrison DA. The Jak/STAT pathway. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012;4:a011205.
- Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018 Apr;27(4):327-331.
- Smith P, Yao W, Shepard S et al. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib Cream. *Pharmaceutics.* 2021 Jul 8;13(7):1044.
- Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A et al. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;82:823-831.
- Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 2020;47:114-120.
- Kim B, Lee YE, Yeon JW et al. A novel therapeutic modality using CRISPR-engineered dendritic cells to treat allergies. *Biomaterials.* 2021 Jun;273:120798.
- Smits JPH, van den Brink NJM, Meesters LD et al. Investigations into the FLG Null Phenotype: Showcasing the Methodology for CRISPR/Cas9 Editing of Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2023 Aug;143(8):1520-1528.e5.