

Атопичен дерматит

Нови концепции в патогенезата и терапевтичния подход

Д-р Стефка Евтимова

www.evtimova.com

Атопичният дерматит (АД) е хронично мултифакторно възпалително заболяване на кожата, проявяващо се със сухота, сърбеж и екзематозни лезии типично върху флексорните повърхности. Засяга около 20% от децата и 1-3% от възрастните. Атопичните заболявания като алергичния риноконюнктивит, алергичната астма, АД, хранителната алергия и алергията към инсекти нарастват значително в световен мащаб. Почти всеки трети човек страда от едно или повече от тези заболявания, което води до значително понижаване на качеството на живот на съответния пациент.

Засилващата се тенденция към "алергии" се интерпретира като вид "стричен ефект" от "модерния" начин на живот, свързан с промени във факторите на околната среда.

Въпреки своята значителна честота и разпространение, АД остава все още "нарагадано" заболяване както в генетичен, така и в имунологичен аспект. Нови проучвания допълват пълзела в комплексността на заболяването. Според някои автори АД се разглежда като синдром.

Около 60% от децата с тежък АД имат също и атопична астма. Повечето пациенти с АД имат налична фамилна история за атопия, която е част от генетичната предиспозиция към атопия въобще. АД е полигенетично заболяване, като се подозира взаимодействието на различни генетични фактори.

Обичайно атопичните прояви при деца следват определена последователност, наречена атопичен марш - започвайки от АД в кърмаческа възраст, последван от хранителна алергия, астма и алергичен ринит. Този модел подсказва обща етиология за различните атопичните болести. Едно от доказателствата за тази обща етиология е установената мутация в гена за синтез на филагрин.

Настоящите генетични проучвания променят концепцията за бариерната функция на кожата. Филагринът е структурен протеин, синтезиран в стратум корнеум, който играе ключова роля за поддържане на целостта на кожната 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 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).

Последните 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 вторични възпалителни промени във филагриновия протеин. Това подчертава важноста и на двете концепции за механизма на АД "отвътре навън" и "отвън навътре".

Други фактори, имащи отношение към кожно-бариерната функция са редица протеазни ензими и техните инхибитори. Търсят се обяснения за по-високата серинпротеазна активност, водеща до епидермална дисфункция.

Интерцелуларните липиди (церамиди) изглеждат също имат "анормално" поведение при пациенти с АД.

Липофилните гъби от рода *Malassezia* са част от нормалната флора от човешката кожа, обитаващи предилекционно себорейните области - глава и гръб. Те биват 13 вида и са един от факторите, които обострят АД. 90% от пациентите, страдащи от АД имат специфични IgE антители срещу *Malassezia*. Терапията с антимикотични средства като кетоназол води до клинично подобрене. Идентифицирането на главните алергени на *Malassezia globosa* би било от полза за диагностицирането на АД.

Около половината от пациентите с АД имат налична IgE сенсibiliзация към храни и инхалаторни алергени, т.е. истинска атопична болест, догато при останалата половина IgE не играе централна роля. Двата типа IgE медиран и IgE немедиран АД не могат да бъдат ясно разграничени един от друг чрез вида на кожните лезии, но като цяло IgE асоци-



ираните дерматити протичат по-тежко и по-продължително. IgE антителата към храни преобладават в първата година от живота, докато IgE антителата към инхалаторните алергени нарастват между първата и втора година. IgE антителата към инхалаторни алергени се считат не само за ранен маркер за атопия, но също и предвестник в последващи алергични заболявания на респираторната ситема (БА и АР) и по-дълготрайното протичане на АД.

■ IgE автореактивност при АД

Повтарящите се алергенни стимули и активацията на имунната система са типичната характеристика на АД. Наблюдавани са пациенти с тежко протичащ АД, които развиват IgE автореактивност към различни човешки антигени. Тази автореактивност е по-честа при пациентите с ранно начало на АД и широк спектър на сенсibiliзация. Пример за автоалерген при АД е стрес индуцираният ензим *manganese superoxide dismutase (MnSOD)*, който играе роля на автоалерген при пациенти с АД. Специфични IgE антитела срещу този антиген корелират с активността на заболяването. При част от пациентите е установена косенсibiliзация към гъбичната *MnSOD* на *Malassezia sympodialis*, която, както вече е известно, е част от нормалната кожна флора.

Началото и тежестта на АД могат да бъдат различни (Табл. 1). АД протича със суха, напукана, "плачеща" кожа с периоди на влошаване и стабилизиране. Сърбежът на кожата, който може да бъде непоносим, влошава значително качеството на живот на пациентите. Води до допълнително нарушаване повърхността и проникване на микробни причинители като стафилококус ауреус, както и аероалергени и контактни през нея. Тежко протичащите форми водят до нарушаване на съня, изоставане във физическото развитие. За децата в училищна възраст АД е повод за комплексираност, ниска самооценка, нарушена адаптация и социализация.

Освен комплексността в етиопатогенезата и имунологията, АД се отличава и със специфична клинична характеристика в различните възрастови диапазони:

ТАБЛИЦА 1

Тежест на АД	
Тежест	
Без прояви	Липсват възпалителни признаци на АД
Почти без прояви	Еритема, инфилтрация и малко видими папули
Леко протичане	Лека еритема и инфилтрация, малки папули
Умерено тежко протичане	Инфилтрация и формиране на папули
Тежко протичане	Тежка еритема, инфилтрация и изобилие от папули
Много тежко протичане	Тежка еритема, инфилтрация, папули със суборация и крусти

■ АД през ранното детство (до 2-годишна възраст).

Кожните изменения се проявяват обикновено през първите месеци на живота, главно по бузките и скалпа, но могат да се появят също и по други части на тялото. Изглеждат като зачервявания и папули, налице са многобройни напуквания и корички. Съпътства ги силен сърбеж. Често се получава вторична инфекция на измененията, често неправилно диагностицирани като "непоносимост" към памперси (Фиг. 1).

■ АД през късно детство (до 12-годишна възраст).

През този период по-рядко настъпват изменения под форма на папули, доминиращи са сухотата на кожата и изменения под формата на зачервявания и папули с лихенификация, локализиращи в задколнените и лакътните повърхности (Фиг. 2).

■ АД в младежка и зряла възраст.

През този период промените често обхващат кожата на клепачите, челото, областта около устата, врата, шията, горната част на гърдния кош, раменете, свивките. Кожата е много суха. Стига се до поява на възпалителни отоци със значителна лихенификация и излющване. Кожните изменения се съпътстват от силен сърбеж (Фиг. 3).

Около 50% от децата с АД имат прояви на хранителна алергия най-често към протеините на кравето мляко, яйцата, пшеницата, по-рядко - фъстъци и соя. Доказването ѝ се осъ-

ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3





ществува чрез специфични IgE антитела, положителни прик и епикутанни кожни тестове, орално провокационен тест, елиминационно провокационна проба с подозираната храна.

Пациентите с АД са предразположени към някои бактериални (*Staphylococcus aureus*), вирусни (*Herpes simplex*, *Varicella*) и фунгиални инфекции. Вероятно обяснение за тази повишена възприемчивост е намалената способност на кожата за продукция на антимикробни пептиди и снижената ѝ бариерна функция.

■ Диагноза

1. Клинична анамнеза и преглед.
2. Кръвни изследвания.
3. Кръвни тестове:
 - Иммуноглобулини - тотални IgE.
 - Специфични IgE.
4. Кожни тестове към подозирани храни и аероалергени:
 - Прик тестове.
 - Епикутанни тестове.
5. Орален провокационен тест.
6. Кожна биопсия.

■ Терапевтичен подход

- Хидратация - емолиенти.
- Антихистамини:
 - Локални.
 - Системни.
- Локални стероиди.
- Системни стероиди.
- Хранителен режим.
- Избягване на алергенни провокации.
- Кератолитици.
- Калциеви инхибитори.
- Циклоспорини.
- Антибиотици.
- Антифунгиални.
- Други:
 - Алерген специфична имунотерапия.
 - Анти IgE АТ.
 - Пробиотици.

В лечението на АД твърде често се използва "step up" подходът: пациентите получават кратки курсове локален кортикостероид с различна продължителност и избор на медикамент, без последваща поддържаща терапия. Това се повтаря години наред за третиране на екзецербациите. При децата в ранна детска възраст страхът от страничните ефекти от кортикостероидите води до инсуфициентно локално лечение. При възрастните пациенти лечението с кортикостероиди е ефективно, но е препоръчително да продължи няколко пъти седмично след острата фаза. Когато кортикостероидите са неефективни или контраиндирани, локалните калциеви инхибитори се използват като начална и поддържаща активизираща терапия. Новата идея за лечението на АД е да започне рано и да се продължи упорито чрез "step down" подход за подтискане на възпалението възможно най-бързо. След интензивен локален курс на лечение дозата и дозовите интервали се редуцират до нива, чрез които е възможно поддържането на контрол на това заболяване. Ефективното дългосрочно лечение на АД води до възстановяване на бариерната функция на кожата, редукция на антигенното проникване, превключване от Th₂ към Th₁ имунен отговор.

Подобреният контрол над кожното възпаление води до позитивен ефект и върху съпътстващите атопични болести като астма и алергичен ринит. Клинични проучвания показват, че приложението на кортикостероиди (например fluticasone propionate) два пъти седмично към емолиентната терапия, значително забавя настъпването на рецидив. Mometasone furoate е особено подходящ за лечение на АД в ранна детска възраст, поради безопасния си профил, съчетан с висока ефективност, при приложение веднъж дневно. Алерген-специфичната имунотерапия с клинично значими алергени дава обнадеждаващи резултати. ■

КНИГОПИС:

1. Natalija Novak, MD, New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis, *Allergy* February 2009, 265-271.
2. S. Reitano, A. Remitz, T. Haahtela, Hit early and hit hard in atopic dermatitis and not only in asthma, *Allergy* April 2009, 503-504.
3. F. Boralevi, T. Hubiche, C. Leaute-Labreze, E. Saubusse, M. Fayon, S. Roul, S. Maurice - Tison, A. Taieb, Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment, *Allergy* February 2008, 205-209.
4. U. Wahn, J. Warner, F. E. R. Simons, F. M. de Benedictis, T. L. Diepgen, C. K. Naspitz, M. de Longueville and V. Bauchau on behalf of the EPAAC Study Group, Ig E antibody responses in young children with atopic dermatitis, *Pediatric Allergy and Immunology* June 2008, 332-336.
5. Yoshio Ishibashi a, Hiroshi Kato a, Yoko Asahi a, Takashi Sugita b, Akemi Nishikawa, Identification of the major allergen of *Malassezia globosa* relevant for atopic dermatitis, *Journal of Dermatological Science*, 2009.
6. Muller S, Marenholz I, Lee Y-A, Sengler C, Zitnik SE, Griffioen RW, Meglio P, Wahn U, Nickel R. Association of Filaggrin loss-of-function mutations with atopic dermatitis and asthma in the Early Treatment of the Atopic Child (ETAC) population. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 358-361.
7. Eltjo J. Glazenburg, Albert Wolkerstorfer, Anton L. Gerretsen, Paul G. H. Mulder and Arnold p. Oranje, Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: Differences between boys and girls? *Pediatric Allergy and Immunology* February 2009, 59-66.
8. Hazel J. Vernon, MD, a Alfred T. Lane, MD, a, b and William Weston, MD c Rochester, New York, and Denver, Colorado, Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis.