

УДК 616.527.4-036-07-08

DOI: 10.14427/jipai.2018.2.78

Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение герпетиформного дерматоза Дюринга

М.Б. Дрождина, С.В. Кошкин

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

A modern view of the clinic, diagnosis and treatment of dermatosis herpetiformis Dühring

M.B. Drozhhdina, S.V. Koshkin

Kirov State Medical University

Аннотация

Описаны современные представления о предрасполагающих факторах, особенностях гистологических и иммуногенетических изменений, роли тканевой и эпидермальной трансглутаминаз, стрептомилизины-1, E-селектина в патогенезе герпетиформного дерматоза Дюринга. Представлена доказательная база отсутствия корреляции герпетиформного дерматоза Дюринга и эозинофилии в периферической крови и пузырной жидкости, а также диагностические критерии, дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, современные методики лечения данного заболевания.

Ключевые слова

Герпетиформный дерматоз Дюринга, глютен-чувствительная энтеропатия, тканевая трансглутаминаза, эпидермальная трансглутаминаза, E-селектин, стрептомилизины-1, апоптоз.

Герпетиформный дерматоз Дюринга (ГДД) был впервые описан доктором Луи Адольфом Дюрингом в 1884 году. Взаимосвязь между ГДД и непереносимостью глютена (целиакия) была доказана в 1967 году, хотя точный причинно-следственный механизм не известен до сих пор. Возраст дебюта заболевания, как правило, приходится на 15-40 лет, но ГДД может также возникать у детей и стариков. Мужчины и женщины страдают одинаково часто. Распространенность заболевания колеблется в пределах от 1 на 400 до 1 на 10000 населения. Наиболее часто забо-

Summary

The article describes modern views on predisposing factors, peculiarities of the histological and immunogenetic changes, the role of t- and e-transglutaminases, streptomilysin-1, E-selectin in the pathogenesis of Herpetiform dermatoses Dühring. Diagnostic criteria, differential diagnostics with other diseases and methods of modern treatment of this disease are presented. Evidence base for the lack of correlation between herpetiform dermatosis and eosinophilia in peripheral blood and in the contents of blisters. Diagnostic criteria, differential diagnostics and modern methods of treatment of this disease were discussed.

Keywords

Herpetiform dermatoses Dühring, gluten-sensitive enteropathy, t- and e-transglutaminases, streptomilysin-1, E-selectin, apoptose.

левание регистрируется у пациентов Северо-Европейского происхождения, соотношение пациентов мужчин и женщин от 1,44:1 до 2:1. В Шотландии и Швеции распространенность заболевания составляет от 11,5 до 19,6 на 100 тыс. населения [1,2].

Герпетиформный дерматоз – это заболевание кожи, вызванное отложением IgA в сосочковом слое дермы [3], в результате чего запускается каскад иммунологических реакций, происходит выброс нейтрофилов и активация комплемента. Герпетиформный дерматоз является следствием

иммунологической реакции на хроническое раздражение слизистой оболочки кишечника в результате явлений целиакии при непереносимости глютена [4]. Была доказана генетическая предрасположенность к развитию герпетиформного дерматоза Дюринга. При данном заболевании и целиакии отмечается повышение экспрессии HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3, DQw2, DQ8 [5, 6]. Считается, что генотип HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DQw2 влечет за собой высокую частоту атрофического гастрита и ахлоргидрии, сопровождающихся дефицитом витамина B12. Такой симптомокомплекс обнаруживается у 20% больных [7].

Ведущей теорией развития ГДД в настоящее время считается то, что генетическая предрасположенность к глютенной гиперчувствительности реализуется в случае влияния триггерных механизмов (нарушение диеты, приводящее к образованию антител IgA к тканевой трансглутаминазе (т-ТГ), которая находится в кишечнике. Эти антитела перекрестно реагируют с эпидермальной трансглутаминазой (е-ТГ) [8]. Е-ТГ и т-ТГ высоко гомологичны друг с другом. Сыворотки от пациентов с глютен-чувствительной энтеропатией, не зависимо от наличия или отсутствия кожных проявлений заболевания, содержат антитела IgA к е-ТГ и т-ТГ [9]. Отложение IgA и эпидермального ТГ в сосочковом слое дермы вызывают клинические поражения, характеризующие герпетиформный дерматоз Дюринга. У пациентов с глютен-чувствительной энтеропатией, уровень циркулирующих антител к тканевой трансглутаминазе и эпидермальной трансглутаминазе коррелируют друг с другом, и оба эти показателя коррелируют со степенью тяжести энтеропатии и кожного процесса [10]. Скопления IgA (Рис.1) и е-ТГ определяются в сосочковом слое дермы у больных герпетиформным дерматитом Дюринга и, в гораздо меньшей степени, в здоровой коже пациентов, страдающих глютен-чувствительной энтеропатией без кожных проявлений патологического процесса [11]. Несмотря на то, что отложение IgA в сосочковом слое дермы является ключевым показателем для диагностики заболевания, увеличение IgA в крови не является однозначным критерием в патогенезе герпетиформного дерматоза Дюринга. В литературе описаны случаи диагностированного герпетиформного дерматоза у больных с частичным дефицитом IgA [12]. В активную фазу заболевания в периферической крови определяется повышение уровня нейтрофилов, высокий уровень CD11b и повышение способности связывать

IgA. Характерной гистологической находкой при герпетиформном дерматозе является скопление нейтрофилов в области базальной мембраны, чаще со стороны сосочкового слоя (Рис.2). В базальных кератиноцитах могут быть выявлены коллагеназа и стромелизин-1. Стромелизин-1 может способствовать образованию пузырей. В одном из исследований было выявлено, что уровни Е-селектина в кожных покровах больных дерматитом Дюринга в 1271 раз больше, чем в кожных покровах пациентов контрольной группы [13]. Кроме того, в этом же исследовании отмечено увеличение уровня Е-селектина, тканевой трансглутаминазы, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-8 в сыворотке крови у больных дерматозом Дюринга, что является дополнительным доказательством повреждения эндотелиальных клеток и активации системного воспалительного ответа в рамках патогенетического механизма заболевания [13].

Умеренная локальная травма кожных покровов или слизистых оболочек также может индуцировать высвобождение цитокинов и активировать нейтрофилы, в результате чего клиническая картина появляется на типичных местах локализации (часто травмирующиеся участки, такие как колени, локти, ягодицы) (рис. 3, 4).

Корреляция пузырных дерматозов и ряда заболеваний внутренних органов (хронические гепатиты, заболевания ЖКТ, тиреоидиты, злокачественные новообразования) отмечена в работах ряда авторов [14,15]. Гормональные факторы также могут играть определенную роль в патогенезе герпетиформного дерматита Дюринга. Так, андрогены оказывают тормозящее влияние на активность иммунной системы, включая снижение аутоиммунного процесса, в то время как андроген-дефицитные состояния могут стать потенциальным триггером для обострения дерматита Дюринга [16].

Роль апоптоза в патогенезе кожных изменений при герпетиформном дерматозе в настоящее время активно изучается. В ряде исследований была выявлена повышенная скорость апоптоза в эпидермисе в области высыпаний герпетиформного дерматоза [17]. Кроме того, ведутся исследования по изучению роли генетических мутаций в этиологии пузырных дерматозов [18].

Клиника ГДД весьма характерна. На излюбленных местах локализации (разгибательные поверхности конечностей, особенно в области коленей и локтей, на волосистой части головы, ягодицах) появляется полиморфная сгруппированная сыпь, представленная пузырьками,

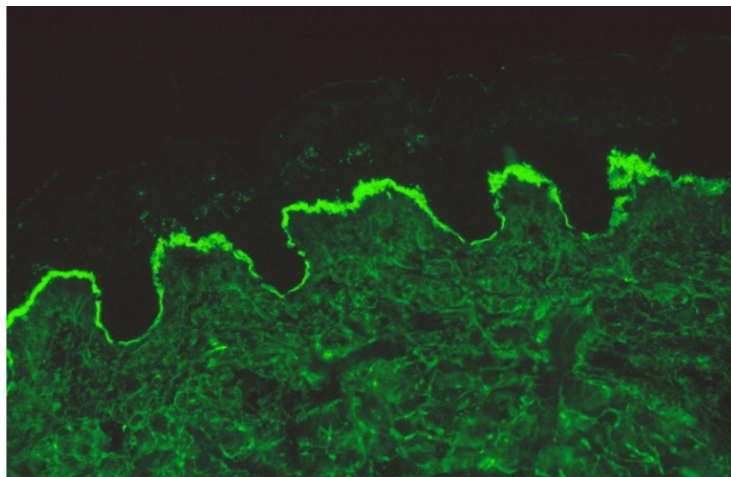


Рис. 1. Реакция прямой иммунофлюоресценции

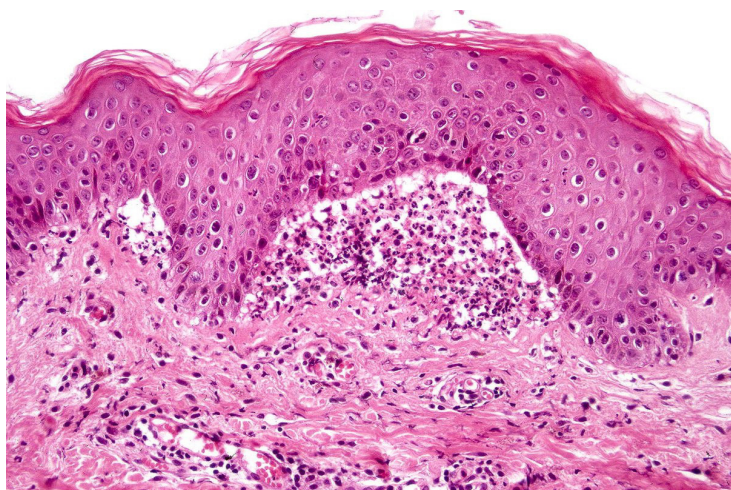


Рис. 2. Характерная гистологическая картина

пузырями, узелками и волдырями. Высыпания сопровождаются чрезвычайно выраженным зудом. Сыпь может возникать на визуально не измененной или гиперемированной коже. Субъективная симптоматика может предшествовать появлению новых высыпаний. Степень тяжести патологического кожного процесса может меняться от недели к неделе (рис. 5, 6, 7, 8).

Критериями диагностики будут являться субэпидермально расположенные пузыри. Прямая иммунофлюоресценция выявляет отложения IgA в области сосочкового слоя дермы. В анализах периферической крови зачастую выявляется анемия легкой степени тяжести в результате нарушения всасывания важнейших микроэлементов и витаминов в следствие целиакии (дефицит фолиевой кислоты, дефицит железа). Целиакия выявляется путем обнару-

жения аутоантител. IgA к тканевой трансглутаминазе - весьма специфичный показатель и чувствительный при нелеченой целиакии. IgA к эпидермальной трансглутаминазе и эндомизиальные антитела являются, вероятно, наиболее специфичными и чувствительными показателями при диагностике нелеченой целиакии. Они также коррелируют с кожным процессом при ГДД. Эпидермальная трансглутаминаза-3 является наиболее специфичным показателем для подтверждения диагноза ГДД [19, 20]. Следует также обратить внимание на то, что эти тесты могут быть ложноотрицательными в случае, если пациент уже находится на безглютеновой диете.

Интересным фактом является то, что эозинофилы не несут никакой диагностической ценности при выявлении ГДД (не в периферической крови, ни в пузырьной жидкости). Эозинофилы



Рис. 3. Дебют высыпаний на максимально травматичных участках



Рис. 4. Дебют на травматичных участках эпидермиса

могут присоединяться вторично лишь при поздних высыпаниях герпетиформного дерматита, однако патогенетической роли они не играют. По данным различных авторов, частота встречаемости эозинофилов в пузырьках и инфильтрате различная. В одном из самых масштабных исследований инфильтрата при герпетиформном дерматозе Дюринга (105 биоптатов кожи) присутствие эозинофилов было выявлено лишь в 52% случаев [21].

Кожные поражения редко разрешаются без специального лечения. Пациентам рекомендуется в обязательном порядке безглютеновая диета. Глютен присутствует в злаках семейства *Triticeae*, которое включает в себя пшеницу, рожь и ячмень. Кроме того, в связи с имеющейся непереносимостью йода, пациентам не рекомендуется прием продуктов питания, содержащих этот микроэлемент.



Рис. 5. Разгар заболевания. Распространенная полиморфная сыпь



Рис. 6. Полиморфная сгруппированная сыпь



Рис. 7. Полиморфная сгруппированная сыпь

Дапсон является препаратом первого выбора и уменьшает зуд в течение нескольких дней. Дапсон назначается в дозировке от 25 до 300 мг/сут., но обычно доза колеблется в пределах 100-150 мг/сут. однократно курсами по 5–6 дней с 2-х или 3-х дневным перерывом длительно с постепенным снижением дозировки вплоть до поддерживающей терапии (25 мг в неделю). Па-

циентам, у которых имеется непереносимость дапсона, может назначаться сульфипиридин, топические стероиды высокой степени активности. При тяжелых, торпидных к проводимой терапии случаях ГДД рассматривается вопрос о назначении системных стероидов, циклоспорина. Имеются данные о разной степени эффективности таких препаратов как колхицин, гепарин, тетра-



Рис. 8. Полиморфная сгруппированная сыпь

циклин и никотинамид. Однако данные методы лечения имеют лишь второстепенное значение.

При длительном приеме дапсона с целью противодействия лекарственной метгемоглобинемии показана заместительная терапия аскорбиновой кислотой, витамином Е и циметидин в дозе 400 мг 3 раза в сутки.

В последнее время появились данные о применении ритуксимаба для лечения ГДД. Дозировка препарата обычно составляет 375 мг на каждый квадратный метр кожных покровов. Препарат вводится внутривенно капельно, 1 раз в неделю. Продолжительность курса терапии определяется индивидуально [22,23]. Пациентам следует избегать лекарств, которые усугубляют явления целиакии. К этим препаратам относятся НПВС и йодиды. Течение патологического процесса при ГДД

может осложниться неврологической симптоматикой - атаксия (глютенная атаксия), периферической нейропатией, эпилепсией. Со стороны сердечно-сосудистой системы может развиваться перикардит и кардиомиопатия. Имеются описания вторичного остеопороза и ухудшение состояния зубной эмали, появление афтозных язв в полости рта. Среди пациентов с ГДД несколько чаще регистрируется неходжкинская лимфома.

К сожалению, лишь небольшая часть пациентов может постепенно отказаться от пожизненного приема дапсона. Длительная ремиссия в этом случае регистрируется не более чем у 12% пациентов [24]. Кроме того, вне зависимости от того, насколько продолжительна ремиссия пациенты с диагнозом ГДД или с целиакией не должны отказываться от безглютеновой диеты пожизненно.

Литература

1. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut*. 1984;25:151-157. <https://doi.org/10.1136/gut.25.2.151>
2. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1984;64:400-404.
3. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Tissue antibodies in dermatitis herp. *Duhring*. *JAMA*. 1984;3:225.
4. Plotnikova N, Miller JL. Dermatitis herpetiformis. *Skin Therapy Lett*. Mar 2013;18(3):1-3.
5. Eric Marietta, Kay Black, Joseph A. Murray A new model for the dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *The J. of Clin.Inv*. 2004 Oct.15; 114(8):1090-1097. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200421055>
6. Chika Ohata. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous Gluten-related disorder with possible exception in Asian patients. *J of Derm Research and Therapy*. 2016, 2:039 V 2 Issue 6. <http://dx.doi.org/10.23937/2469-5750/1510039>
7. Елькин В.Д., Л.С. Митрюковский, Т.Г. Седова. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2004. - 946 с.+вкл.197 с.
8. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. Mar 18 2002;195(6):747-57.
9. Hull CM, Liddle M, Hansen N, et al. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. Jul 2008; 159(1): 120-124. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08629.x>

10. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA, Krause PK, Pittelkow MR, Murray JA. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol.* Feb 2008; 128(2): 332-339. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5701041>
11. Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, et al. Co-localization of IgA and TG3 on healthy skin of coeliac patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Apr 2007;21(4):509-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.02017.x>
12. Samolitis NJ, Hull CM, Leiferman KM, Zane JJ. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol.* May 2006;54(5 Suppl):S206-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.06.033>
13. Hall RP 3rd, Takeuchi F, Benbenisty KM, Streilein RD. Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin, and TNF-alpha. *J Invest Dermatol.* Jun 2006;126(6):1331-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700277>
14. Свечникова Е.В., Сергеев Ю.В., Дудник В.С. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2007; (3): 67-71.*
15. Дрождина М.Б., Кошкин С.В. Современный взгляд на клинику, диагностику и лечение вульгарной пузырчатки. Презентация случаев. *Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2017; (3): 6-12.*
16. Grimwood RE, Guevara A. Leuprolide acetate-induced dermatitis herpetiformis. *Cutis.* Jan 2005;75(1):49-52.
17. Caproni M, Torchia D, Antiga E, et al. The role of apoptosis in the pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* Oct-Dec 2005;18(4):69. <http://dx.doi.org/10.1177/039463200501800411>
18. Marina Eskin-Schwartz, Marianna Drozhdina, Ofer Sarig, Andrea Gat, Tomer Jackman, Ofer Isakov, Noam Shomron, Liat Samuelov, Natalia Malchin, Alon Peled, Dan Vodo, Alain Hovnanian, Thomas Ruzicka, Sergei Koshkin, Robert M. Harmon, Jennifer L. Koetsier, Kathleen J. Green, Amy S. Paller, and Eli Sprecher. Epidermolytic Ichthyosis Sine Epidermolysis. *Am J Dermatopathol* 2017; 0: 1–5. <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000000674>
19. Plotnikova N, Miller JL. Dermatitis herpetiformis. *Skin Therapy Lett.* 2013 Mar-Apr;18(3):1-3.
20. Karpati S. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2012 Jan; 30(1):56-9. doi: 10.1016
21. Dermatitis herpetiformis / B.L. Connor at al. // *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* - 1972. - Vol. 58. - P. 191.
22. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 366-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06602.x>
23. Dinh HV et al. Rituximab for the treatment of the skin manifestations of dermatomyositis: a report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 148-53.
24. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, June 28th-30th, 2004.

Сведения об авторах:

Дрождина Марианна Борисовна – доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировской ГМА, кандидат медицинских наук. 610998 г. Киров, ул. К. Маркса, 112. e-mail: drozhdina@yandex.ru, тел. +79128276252.

Кошкин Сергей Владимирович – профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировской ГМА, доктор медицинских наук. 610998 г. Киров, ул. К. Маркса, 112 e-mail: koshkin_sergei@mail.ru.

Поступила 18.04.2018 г.