

ЦЕЛІАКІЯ ТА ШКІРА. УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТУ ДЮРІНГА ЯК ТИПОВОГО ШКІРНОГО ВИЯВУ ЦЕЛІАКІЇ

О.Ю. Губська, Т.О. Литинська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: целіакія, герпетиформний дерматит Дюрінга, глютен, серологічна діагностика, антитіла.

Патологія шкіри є досить частим симптомом ураження внутрішніх органів та супроводжується порушенням обміну речовин, діяльності органів травлення, ендокринної, імунної, нервової, серцево-судинної та інших систем [3, 5]. Органічні хвороби або функціональні порушення травного каналу і зумовлені ними зміни в системі гомеостазу можуть спричинити розвиток хронічних дерматозів [2, 5]. За даними досліджень останніх років, хвороби шлунково-кишкового тракту є однією з найпоширеніших причин ініціації та підтримання хронічних дерматозів у людини [2]. Це пов'язано з порушенням всмоктувальної та перетравлювальної функцій кишечника, нагромадженням недоокислених, неповністю перероблених продуктів метаболізму, які спричинюють значне навантаження на органи виділення, в тому числі шкіру, та збільшують антигенний вплив, порушуючий стан імунної системи [2]. Шлунково-кишковий тракт заселений великою кількістю непатогенних, умовно-патогенних, а іноді й патогенних мікроорганізмів. Разом вони виробляють багато біологічно активних речовин, які за несприятливих умов можуть порушувати місцевий імунітет слизової оболонки кишечника та призводити до змін імунологічної реактивності організму людини загалом [2, 6].

У останні роки спостерігається зростання кількості хворих на герпетиформний дерматит Дюрінга. Герпетиформний дерматит (ГД) довго розглядали як асоційоване з целіакією (глютенною ентеропатією) захворювання, оскільки піддавався саме тому ж самому лікуванню, що й остання. Згідно з сучасними поглядами, ГД є характерним клінічним виявом целіакії з боку шкіри [9]. Целіакія — це генетично зумовлена (асоційоване з генами HLA DQ2 та HLA DQ8) аутоімунна хвороба, яке виникає внаслідок повного та необоротного харчового неприйняття глютену (основного протеїну злакових — пшениці, жита, ячменю та вівса) і його алкоголерозчинної фракції — гліадину. В тих, хто має генетичну схильність до целіакії, глютенове навантаження травного каналу призводить до ураження слизової оболонки тонкої кишки, її поступової атрофії з відповідною (пов'язаною з порушенням всмоктування) клінічною симптоматикою різного ступеня тяжкості.

ГД вперше описав у 1984 р. доктор Люїс Дюрінг, який працював у Пенсильванському університеті. На

його честь і названо цю патологію. На сьогодні поширення ГД становить приблизно 10—11,2 випадків на 100 000 населення [12], виявляють його у 5—25% хворих на целіакію (L. Jami, Miller, 2007). З іншого боку, в усіх хворих на ГД спостерігаються характерні для целіакії зміни у слизовій оболонці тонкої кишки, а у сироватці крові циркулюють високоафінні антиТТГ IgA аутоантитіла двох видів — кишкові та шкірні, які є специфічними серологічними біомаркерами, спільними як для глютенної ентеропатії (ГЕ), так і для ГД. Доведено, що епідермальна трансглутаминаза — основний ензим, який запускає патологічні реакції в організмі генетично схильної людини, активізує клітинну трансформацію на етапі диференціації кератиноцитів та є аутоантигеном, уражуючим шкіру. Внаслідок цього в дермі хворого на ГД відкладаються дермальні депозити імунних комплексів, які циркулюють і містять IgA та ТТГ. ТТГ виявляють у шкірі хворого на ГД та у тонкій кишці хворого на целіакію, що доводить високу спорідненість цих недуг. Найбільш прийнятною теорією розвитку ГД є така, що генетичне зумовлення, пов'язане з глютенним навантаженням, сприяє виробленню антитіл класу IgA до глютен-ТТГ - комплексу з подальшим відкладанням тканинних депозитів IgA. ГД так само, як і ГЕ, піддається єдиному загальноприйнятому лікуванню, яке ґрунтується на повному вилученні з раціону усіх продуктів, які містять глютен. Призначення хворим на ГД дапсону зменшує шкірні вияви, але не може запобігти розвитку системних ускладнень целіакії як аутоімунного процесу [9]. Таку саму дію має лише безглютенова дієта.

Клінічно ГД характеризується справжнім поліморфізмом: на шкірі виникають пухирці, плями, уртикарії, папули, ерозії. Елементи висипки найчастіше локалізуються на розгинальних поверхнях кінцівок, шкірі тулуба, сідницях, обличчі, долонях та на підшвах. Слизові оболонки залишаються інтактними, симптом Нікольського негативний. Суб'єктивно хворі відчувають виразний свербіж, який слабо реагує (або зовсім не піддається) на традиційні системні антигістамінні та/або топічні препарати, а також біль, печіння. Традиційно діагностика ГД ґрунтується на характерній клінічній картині (рисунок), позитивній пробі Ядасона, виявленні підвищеного вмісту еозинофілів у крові та пухирях, відсутності акантолітичних клітин у мазках-відбитках. Гістологічно ГД характеризується



Рисунок. Хвора Н., 36 років. Діагноз: герпетиформний дерматит Дюрінга

появою піодермальних пухирів. Методом непрямої імуофлюоресценції виявляють IgA в дермо-епідермальній зоні та сосочковому шарі дерми. На сьогодні діагностика ГД може бути значно удосконалена завдяки впровадженню лабораторних тест-систем, які дають змогу вивляти циркулюючі в сироватці крові специфічні для целиакії антитіла (серологічні біомаркери). На жаль, традиційні серологічні тести (визначення антитіл до гліадину та вимірювання концентрації тканинної трансглютамінази) не дають повною мірою інформації щодо наявності герпетиформного дерматиту Дюрінга, оскільки їхня чутливість недостатньо висока та, за останніми даними, становить 60—75% [10]. Нещодавно з'явилася нова тест-система, яка дає змогу діагностувати найскладніші випадки глютенної хвороби завдяки визначенню найточнішого біомаркера целиакії — антитіл до дезамінованих пептидів гліадину та тканинної трансглютамінази класів IgA й IgG одночасно [13].

Мета роботи — розроблення нових і удосконалення наявних методів комплексної діагностики герпетиформного дерматиту Дюрінга завдяки використанню нової лабораторної тест-системи з визначенням у сироватці крові антитіл до дезамінованих пептидів гліадину та тканинної трансглютамінази IgA та IgG.

Матеріали та методи дослідження

Обстежували 9 хворих з підозрою на герпетиформний дерматит Дюрінга, які звернулися на консультацію до фахівців кафедри факультетської терапії № 1 з курсом післядипломної підготовки лікарів з гастроентерології та ендоскопії та кафедри шкірних і венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ імені О.О. Богомольця за період 2006—2007 рр. Вік пацієнтів коливався у межах 34 — 59 років, серед них чоловіків було 4, жінок — 5, городян — 5, мешканців сільської місцевості — 4. Тривалість захворювання — від 3 міс до 20 років. Тобто міське і сільське населення, чоловіки й жінки хворіють приблизно з однаковою частотою. Слід зазначити, що до звернення на кафедри НМУ хворі, особливо з тривалим захворюванням, не раз лікувалися (амбулаторно і стаціонарно)

за місцем проживання, але терапевтичного ефекту не було. Зазвичай хворим помилково виставляли діагноз алергічного дерматиту, мікробної екземи чи корости. Це пояснюється певними труднощами в діагностиці захворювання та тим, що більшість лікарів володіє не в достатньому обсязі знаннями й навичками щодо сучасних методів обстеження хворих на ГД, попри неухильне зростання кількості випадків останнього.

З метою удосконалення діагностики ГД як шкірного прояву целиакії виконували імуоферментний аналіз крові з визначенням титрів, високоспецифічних для целиакії, та ГД антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) й тканинної трансглютамінази класів IgA та IgG одночасно. Методика проведення дослідження полягає в тому, що очищені синтетичні дезаміновані пептиди гліадину (ДПГ) та нативна тканинна трансглютаміназа (л-ТТГ) зв'язуються у полістиреновому планшеті за умов збереження антигенів у нативному стані. Контрольний розчин та сироватку крові додають у лунки, що дає змогу гліадиновим пептидам та/або ТТГ класів IgA або IgG зв'язуватися з імібілізованим антигеном. Незв'язані залишки вимивають, після чого до кожної лунки додають ензимозв'язаний кон'югат IgA та IgG. Друга інкубація зумовлює зв'язування мічених IgA та IgG з антитілами сироватки пацієнтів. Після другого вимивання незв'язаних ензимомічених IgA та IgG активність ензимів, які залишилися, вимірюють спектрофотометрично за рахунок порівняння інтенсивності забарвлення з контролем.

Результати та їхнє обговорення

У всіх хворих спостерігалася характерна клінічна картина захворювання (патологічний процес на шкірі мав поширений характер з переважною локалізацією на розгинальних поверхнях кінцівок, тулубі, сідницях, обличчі). Висипка мала поліморфний, згрупований характер, була представлена еритематозними плямами, уртикоподібними папулами та бляшками, великими пухирцями, напівсферичними, напруженими пухирями та пустулами (див. рисунок). Суб'єктив-

но хворих турбували свербіж та печіння, при цьому симптом Нікольського був негативним, а проба Ядасона — позитивною. У всіх хворих був підвищений рівень еозинофілів у крові та пухиревій рідині.

На підставі загальноприйнятих підходів щодо обстеження пацієнтів з підозрою на наявність гастроентерологічної патології, в усіх 9 (100%) хворих на ГД було діагностовано різні супутні хронічні процеси органів травлення (таблиця).

У 4 хворих клінічно виявлено гепатомегалію (печінка пальпувалася на 1,5—2 см нижче від реберної дуги, мала м'яку чи помірно ущільнену консистенцію), у решти пацієнтів печінка пальпувалася біля краю реберної дуги. За даними УЗД органів черевної порожнини, у 4 із них спостерігалися ознаки стеатозу (збільшення розмірів та дифузне підвищення ехогенності печінки, слабкість судинного малюнка). Ці хворі скаржилися на поганий загальний стан, знижений апетит, диспепсичні порушення, біль у правому підребер'ї.

Крім того, згідно з результатами імуноферментного аналізу крові з визначенням титрів високоспецифічних для целиакії та ГД антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (DGP) та тканинної трансглютамінази (DGP/hTTG) класів IgA та IgG, в усіх хворих встановлено підвищення титрів зазначених маркерів. Концентрація DGP IgA та IgG коливалася у межах від 22,2 до 123,1 Од/мл, hTTG IgA та IgG — від 21,4 до 125,4 Од/мл. Так, середня концентрація DGP становила 36,5 Од/мл, hTTG — 47,3 Од/мл, що перевищувало верхню межу норми приблизно вдвічі.

Усім хворим було проведено ВЕГДС з біопсією слизової оболонки позацібулінового відділу дванадцятипалої кишки. Морфологічні знахідки свідчать про різний ступінь ураження останньої (за морфологічною класифікацією целиакії М. Марш). Так, стадія 0 була у 2 хворих (22%); інфільтративне ураження слизової оболонки (СО) (1-ша стадія) — у 2; 2-га стадія (різні ступені атрофії СО) — у 4 пацієнтів; повна атрофія — в одного хворого. Тобто 78% відсотків хворих на ГД мають типові для целиакії морфологічні зміни, що підтверджує нерозривність обох хвороб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович Л.Є. Аспекти етіопатогенезу і лікування хворих на акне розацеа на основі характеристики структурно-функціонального стану езофагогастроуденальної системи: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1998.— 26 с.
2. Испирьян М.Б., Пritуло О.А., Прохоров Д.В. Система иммунитета и микробиоценоз кишечника — интегральные показатели гомеостаза у больных псориазом // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2005.— № 3 (18).— С. 131.
3. Кожные и венерические болезни / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Медицина, 1995.— 576 с.
4. Кожные и венерические болезни // Учебник для врачей и студентов мед. вузов / Под ред. Ю.К. Скрипкина.— М.: Триада, 2001.— 688 с.
5. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель эстетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100.
6. Ромененко В.Н., Лавриненко О.А. Патология пищеварительного канала у детей с аллергодерматозами // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2004.— № 2 (13).— С. 13—16.

Таблиця. Супутні захворювання органів травлення у хворих на герпетиформний дерматит Дюрінга

Хвороба	Кількість хворих
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	4
Пептична виразка шлунка або дванадцятипалої кишки	2
Хронічний панкреатит	3
Жовчнокам'яна хвороба	3
Дискінезія жовчовивідних шляхів	5
Стеатоз печінки	4

Отримані нами результати корелюють з даними зарубіжних авторів, згідно з якими, у хворих на ГД виявляють типове для целиакії ураження СО тонкої кишки. Так, у двох незалежних дослідженнях, в яких обстежували більші групи хворих на ГД [7], як у дорослих, так і в дітей виявлено інтестинальне пошкодження у 70% випадків ГД.

Публікації свідчать про те, що новий метод обстеження, який було використано нами в цьому дослідженні, можна використовувати не лише для верифікації діагнозу ГД, а й в усіх інших складних діагностичних випадках целиакії. Його специфічність сягає 98% [11].

Висновки

ГД Дюрінга є наскірним виявом целиакії.

У 78% хворих на ГД Дюрінга виявляють типові для целиакії типи ураження слизової оболонки тонкої кишки.

В усіх хворих на ГД у крові містяться високоспецифічні антитіла до дезамінованих пептидів гліадину та тканинної трансглютамінази. Визначення титрів високоспецифічних антитіл до дезамінованих пептидів гліадину та тканинної трансглютамінази класів IgA та IgG дає змогу значно поліпшити діагностику ГД Дюрінга.

7. Cuartero B.G., Santamaria M.J., Acuna Quiros M.D. et al. Dermatitis herpetiformis vs. celiac disease et al. // An. Esp. Pediatr.— 1992.— 37(4).— P. 307—310.

8. O'Loughlin S., Gormally S., Powell F.C. Dermatitis Herpetiformis: a review of fifty-four patients // Ir. J. Med. Sci.— 1997.— 166 (4).— P. 241—244.

9. Pfeiffer C. Dermatitis herpetiformis. A clinical chameleon // Hautarzt.— 2006.— 57 (11).— S. 1021—1028.

10. Porter W.M. et al. Tissue Transglutaminase Antibodies in Dermatitis Herpetiformis // Correspondence. Gastroenterology.— 1999.— 117.— P. 749—750.

11. Prince H.E. Evaluation of the INOVA diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum IgG and IgA to deamidated gliadin peptides // Clin. Vaccine Immunol.— 2006.— N 13.— P. 150—151.

12. Ruppin H., Weidner F., Domschke S. et al. Dermatitis herpetiformis and small intestinal lesion—no strict association in german patients // Acta Hepatogastroenterol. (Stuttg).— 1975.— 22 (2).— P. 105—111.

13. Sugai E., Vazquez H., Nachman F. et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2006.— N 4.— P. 1112—1117.

**ЦЕЛИАКИЯ И КОЖА. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ
ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА ДЮРИНГА
КАК ТИПИЧНОГО КОЖНОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ****Е.Ю. Губская, Т.А. Литинская**

Обследовано 9 больных герпетиформным дерматитом (ГД) Дюринга с использованием новейшего диагностического метода — серологического анализа по определению концентрации в крови высокоспецифичных маркеров целиакии — антител к дезаминированным пептидам глиадина и тканевой трансглутаминазе IgA и IgG. У всех пациентов выявлены в крови диагностические титры биомаркеров целиакии. У 78% больных ГД диагностированы различные стадии повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, характерные для целиакии.

**CELIAC DISEASE AND SKIN. THE IMPROVEMENT OF THE DIAGNOSTICS
OF DUHRING'S DISEASE AS THE TYPICAL
SKIN MANIFESTATION OF CELIAC DISEASE****O.Yu. Gubska, T.O. Lytinska**

The investigation has been held on 9 patients with Duhring's disease with the use of the newest diagnostic method - serological analysis aimed on the measurement of the blood levels of the highly specific celiac disease markers - antibodies to deamidated gliadin peptides and human tissue transglutaminase IgA and IgG. The diagnostic titers of celiac disease biomarkers were revealed in all patients. In 78% of Duhring's disease patients the different stages of intestinal mucosa lesion typical for celiac disease were diagnosed.