

# Герпетиформный дерматит Дюринга как одна из форм глютено-ассоциированной патологии: обзор литературы и описание клинического случая

Л.Я. Климов<sup>1✉</sup>, klimov\_leo@mail.ru, В.А. Курьянинова<sup>1,2,3</sup>, Ю.А. Дмитриева<sup>4</sup>, Я.Д. Миронова<sup>1</sup>, А.В. Ягупова<sup>1,2</sup>, С.В. Долбня<sup>1,5</sup>, М.В. Стоян<sup>1,2</sup>, С.Н. Кашникова<sup>1</sup>, Т.А. Ивенская<sup>1</sup>, Е.А. Черкасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5

<sup>3</sup> Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8

<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>5</sup> Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

## Резюме

В представленном обзоре приводятся сведения о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении герпетиформного дерматита Дюринга. Несмотря на то что впервые заболевание было клинически описано в 1884 г. американским дерматологом Л.А. Дюрингом, изучение его патогенеза и поиск прогностических маркеров возникновения продолжают. На фоне существенного расширения представлений о глютено-зависимых заболеваниях и состояниях детализируются взгляды на механизмы аутоиммунного повреждения кожи при герпетиформном дерматите. Выявлены тесная взаимосвязь с наследственной предрасположенностью за счет главного комплекса гистосовместимости лейкоцитов человека (HLA) DQ2 и DQ8, роль эпидермальной трансглутаминазы как основного аутоантигена при герпетиформном дерматите. Комментируются гипотезы, объясняющие снижение частоты герпетиформного дерматита в течение последних десятилетий на фоне расширения и повышения эффективности серологического скрининга и обусловленной этим более ранней диагностики целиакии. Приведены сведения о типичной клинической картине герпетиформного дерматита, при котором выявляются эритематозные папулы, бляшки, везикулы, сгруппированные, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей. Вторичными элементами являются эрозии, эксфолиации и корки, возникающие из-за разрыва волдырей и вследствие расчесов на фоне интенсивного зуда. Показан в целом благоприятный прогноз в отношении жизни и заболевания при соблюдении безглютеновой диеты и использования препаратов диафенилсульфона (дапсона), глюкокортикоидов, а при их неэффективности – иммунодепрессантов. Авторами описан клинический пример развития заболевания у девочки-подростка с типичным анамнезом и характерными высыпаниями на разгибательных поверхностях конечностей. Показано, что медикаментозная терапия заболевания без соблюдения безглютеновой диеты не может считаться эффективной, а диета при герпетиформном дерматите, как и при целиакии, носит пожизненный характер. Наблюдающееся в последние десятилетия расширение представлений о глютено-ассоциированной патологии, к числу которой относится герпетиформный дерматит, создает предпосылки для интенсивного поиска диагностических и прогностических маркеров, а также разработки направлений коррекции этой группы заболеваний, в т.ч. не связанной с пожизненной элиминацией проламинов злаковых растений.

**Ключевые слова:** целиакия, герпетиформный дерматит, антитела к трансглутаминазе, дети, безглютеновая диета, дапсон

**Для цитирования:** Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Дмитриева Ю.А., Миронова Я.Д., Ягупова А.В., Долбня С.В., Стоян М.В., Кашникова С.Н., Ивенская Т.А., Черкасова Е.А. Герпетиформный дерматит Дюринга как одна из форм глютено-ассоциированной патологии: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет.* 2022;16(1):301–311. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-301-311>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Dermatitis herpetiformis Dühring as one of the forms of gluten-associated pathology: a review of the literature and a description of a clinical case

Leonid Ya. Klimov<sup>1✉</sup>, klimov\_leo@mail.ru, Victoriya A. Kuryaninova<sup>1,2,3</sup>, Yulia A. Dmitrieva<sup>4</sup>, Yanina D. Mironova<sup>1</sup>, Anastasia V. Yagupova<sup>1,2</sup>, Svetlana V. Dolbnya<sup>1,5</sup>, Marina V. Stoyan<sup>1,2</sup>, Svetlana N. Kashnikova<sup>1</sup>, Tatyana A. Ivenskaya<sup>1</sup>, Elizaveta A. Cherkasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> Filippitskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia

<sup>3</sup> SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>5</sup> Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

**Abstract**

This review presents information on the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of Duhring's dermatitis herpetiformis. Although the disease was first clinically described in 1884 by the American dermatologist L.A. Duhring, the study of its pathogenesis and the search for prognostic markers of its occurrence continue. Against the background of a significant expansion of ideas about gluten-dependent diseases and conditions, views on the mechanisms of autoimmune skin damage in dermatitis herpetiformis are detailed. A strong association with hereditary predisposition through the major human leukocyte histocompatibility complex (HLA) DQ2 and DQ8, and a role of epidermal transglutaminase as a major autoantigen in dermatitis herpetiformis are shown. The hypotheses explaining the decline in the incidence of dermatitis herpetiformis in recent decades against the background of increased and more effective serological screening and the resulting earlier diagnosis of celiac disease are commented on. A typical clinical picture of dermatitis herpetiformis, in which erythematous papules, plaques, vesicles are seen, usually clustered on the flexural surfaces of the extremities. Secondary elements are erosions, excoriations and crusts due to rupture of blisters and due to scratching caused by intense itching. A generally favourable prognosis for life and disease is shown with a gluten-free diet and the use of dapsone, glucocorticoids and, if these are ineffective, immunosuppressants. The authors describe a clinical case of the disease in an adolescent girl with a typical clinical history and characteristic rashes on the extensor surfaces of the limbs. The authors show that drug therapy without a gluten-free diet cannot be considered effective, and that the diet for dermatitis herpetiformis, like that for celiac disease, is lifelong. The growing understanding of gluten-associated pathology, which includes dermatitis herpetiformis, in recent decades has led to an intensive search for diagnostic and prognostic markers, as well as the development of ways to correct this group of diseases, including those not related to the lifelong elimination of cereal prolamines.

**Keywords:** celiac disease, dermatitis herpetiformis, transglutaminase antibodies, children, gluten-free diet, dapsone

**For citation:** Klimov L.Ya., Kuryaninova V.A., Dmitrieva Yu.A., Mironova Ya.D., Yagupova A.V., Dolbnya S.V., Stoyan M.V., Kashnikova S.N., Ivinskaya T.A., Cherkasova E.A. Dermatitis herpetiformis Duhring as one of the forms of gluten-associated pathology: a review of the literature and a description of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):301–311. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-301-311>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Герпетиформный дерматит – это воспалительное заболевание кожи, считающееся специфическим кожным проявлением целиакии. Примерно у 5% пациентов с целиакией в течение жизни развивается герпетиформный дерматит [1]. Этот редкий дерматоз характеризуется хроническим рецидивирующим течением, наличием зудящих полиморфных высыпаний, типичными гистологическими и иммуноморфологическими признаками [2, 3].

И герпетиформный дерматит, и целиакия встречаются у лиц, чувствительных к глютену, имеют одни и те же гаплотипы лейкоцитарного антигена человека (HLA) (DQ2 и DQ8) и благоприятный прогноз после введения безглютеновой диеты. Более того, почти у всех пациентов с герпетиформным дерматитом наблюдаются типичные для целиакии изменения при биопсии тонкой кишки, начиная от ворсинчатой атрофии до увеличения количества интраэпителиальных лимфоцитов, а также образования циркулирующих аутоантител против тканевой трансглутаминазы (tTG) [4].

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА**

Герпетиформный дерматит является редким заболеванием, которое встречается преимущественно у людей, проживающих на Кавказе. В Европе и США его распространенность колеблется от 11,2 до 75,3 на 100 000 чел., причем самый высокий показатель зарегистрирован в Финляндии, в то время как заболеваемость колеблется от 0,4 до 2,6 на 100 000 чел. в год [5, 6].

Заболевание чрезвычайно редко встречается среди африканских и азиатских популяций. Причины, объясняющие низкую распространенность герпетиформного дерматита среди таких групп населения, включают отсутствие предрасполагающих гаплотипов лейкоцитов человека (HLA) DQ2 и DQ8, которые всегда встречаются у европейских и кавказских пациентов с герпетиформным дерматитом, а также низкое потребление пшеницы в этих географических районах [7, 8].

Среди зудящих дерматозов герпетиформный дерматит Дюринга встречается существенно реже, чем экзема или атопический дерматит. Возможно, это является одной из причин, почему этот диагноз верифицируется не столь часто [9].

В течение последних десятилетий общая заболеваемость герпетиформным дерматитом значительно снизилась, хотя заболеваемость целиакией увеличивается. Одними из объяснений противоположных тенденций в эпидемиологии целиакии и герпетиформного дерматита могут служить точка зрения о повышении осведомленности о целиакии среди врачей и пациентов и широкое назначение скрининговых тестов даже у пациентов без типичных желудочно-кишечных проявлений, что приводит к заметно более раннему выявлению пациентов с латентными формами глютенной энтеропатии [10].

Герпетиформный дерматит может возникать в любом возрасте, но обычно развивается у взрослых, в основном между третьим и четвертым десятилетиями жизни [11].

Более того, выявлено, что герпетиформный дерматит изменчив. Сообщалось о снижении заболеваемости герпетиформным дерматитом, вероятно, из-за раннего распознавания целиакии, так что для развития герпетиформ-

ного дерматита было недостаточно времени. Кроме того, данные из японской литературы выявили отсутствие поражения кишечника, а также типичных серологических маркеров целиакии (антител против tTG) у японских пациентов с герпетиформным дерматитом [4].

Сообщалось также, что герпетиформный дерматит встречается в детском возрасте, но точная заболеваемость неизвестна. В одном исследовании, проведенном в 2013 г. и включающем 159 пациентов с герпетиформным дерматитом, около 36% случаев были диагностированы в возрасте до 20 лет. Другие авторы предположили возможную недооценку педиатрического герпетиформного дерматита из-за клинического перекрытия признаков atopическим дерматитом, который по-прежнему является наиболее распространенным дерматологическим заболеванием среди детей. В отличие от целиакии, герпетиформный дерматит, по-видимому, чаще всего встречается у мужчин, хотя соотношение мужчин и женщин, как сообщается, колеблется от 2 : 1 до 1 : 1, согласно различным исследованиям [12].

## ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Герпетиформный дерматит представляет собой модель аутоиммунного заболевания, обусловленного известным внешним раздражителем – глютеном.

Патогенез герпетиформного дерматита, опирающийся на сложную воспалительную сеть вдоль оси «кишечник – кожа», в настоящее время остается лишь частично понятным. Важнейшим этиологическим фактором является генетическая предрасположенность [13]. В ходе исследований была обнаружена связь между герпетиформным дерматитом и молекулами HLA класса I и II, включая HLA A1, B8, DR3 и DPB1. Однако наиболее близкая связь происходит с HLA-DQ2 и HLA-DQ8, которые можно найти примерно у 85 и 15% пациентов соответственно. Другие исследования пытались изучить роль более 40 других полиморфизмов генов, не являющихся HLA, в патогенезе как целиакии, так и герпетиформного дерматита, но ни одно из них не дало убедительных результатов [14].

И HLA-DQ2, и DQ8, гены которых находятся на хромосоме 6, имеют решающее значение в обработке глютеинового антигена глиаина, соответствующего тем же предрасполагающим гаплотипам, обнаруженным у больных целиакией. При целиакии тканевая TG (tTG) катализирует дезамидирование глиаина, создавая эпитопы, которые увеличивают сродство связывания глютеина с пептидами к HLA-DQ2 и DQ8, экспрессируемыми на поверхности клеток, представляющих антиген, что приводит к адаптивной иммунной реакции против tTG и глиаина. Параллельно активация врожденного иммунитета приводит к характерным изменениям тонкой кишки, включая обратимую ворсинчатую атрофию в верхней части тощей кишки, гиперплазию крипт и выраженный интраэпителиальный лимфоцитоз [15].

Эпидермальная трансглутаминаза (eTG) является  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым ферментом, способствующим образованию ковалентных поперечных связей между белками. Она экспрессируется в шиповидном слое эпидермиса и способствует окончательной дифференцировке эпидермиса,

образованию слоя роговых чешуек и защите кератиноцитов от UVB-индуцированного (UVB – средние ультрафиолетовые лучи) апоптоза.

В то время как было показано, что tTG является основным аутоантигеном целиакии, eTG была идентифицирована как основной аутоантиген герпетиформного дерматита. В частности, у пациентов с целиакией и герпетиформным дерматитом верифицированы аутоантитела, нацеленные как на tTG, так и на eTG. Однако аутоантитела IgA, связывающиеся избирательно с eTG, были обнаружены только у пациентов с герпетиформным дерматитом. Кроме того, было обнаружено, что аутоантитела IgA к eTG локализируются в виде зернистых отложений в сосочковом слое дермы у пациентов с герпетиформным дерматитом [16, 17].

За последние 30 лет значительные усилия привели к идентификации eTG в качестве основного аутоантигена и к характеристике развития воспалительной микросреды, лежащей в основе поражений кожи при герпетиформном дерматите. Тем не менее сохраняются споры о механизмах, с помощью которых запускается процесс синтеза аутоантител против eTG, аутоантитела образуют типичные зернистые агрегаты на кончиках кожных сосочков и в конечном счете вызывают появление поражений кожи.

Механизм, с помощью которого у пациентов с целиакией и герпетиформным дерматитом развивается аутоиммунный ответ против eTG, остается неясным. Одна из предложенных гипотез связана с распространением эпитопов. Это явление включает в себя развитие со временем гуморального или клеточно-опосредованного иммунного ответа от исходного доминантного эпитопа к вторичному, принадлежащему к тому же (внутримолекулярному) или другому (межмолекулярному) антигену.

Доказательства, подтверждающие теорию распространения эпитопа при герпетиформном дерматите, включают:

- высокую гомологию tTG и eTG между собой;
- наличие аутоиммунитета против нейрональной TG (или TG6), которая также очень похожа на tTG и eTG, как при целиакии, так и при герпетиформном дерматите;
- более низкая распространенность аутоантител анти-eTG IgA у детей по сравнению со взрослыми пациентами с целиакией, что соответствует более низкой заболеваемости герпетиформным дерматитом в детском возрасте [18].

Механизм, лежащий в основе образования агрегатов eTG/IgA в коже, изучен не до конца. Одна из гипотез предполагает, что в областях повреждения происходит выделение eTG из шиповидного слоя эпидермиса в верхний слой дермы, где фермент связывается с циркулирующим анти-eTG IgA.

Альтернативная гипотеза заключается в том, что агрегаты eTG/IgA существуют как циркулирующие иммунные комплексы. Соответственно, у пациентов с герпетиформным дерматитом может наблюдаться бессимптомное отложение иммунных комплексов в поверхностных и глубоких кожных сосудах [19].

До настоящего времени лишь частично понятны механизмы, приводящие к повреждению тканей при герпетиформном дерматите. Скопления нейтрофилов в сосочковом слое дермы и реакция пораженной кожи на дапсон подтвержда-

ют их ключевую роль в генезе воспаления. Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильную эластазу и гранзим В, которые индуцируют субэпидермальный распад путем расщепления молекул адгезии базальной мембраны, таких как коллаген VII типа. Иммунологическое картирование показало, что дермо-эпидермальная отслойка при герпетиформном дерматите в основном происходит внутри базальной мембраны, между коллагеном VII типа и ламинином-332 и, вероятно, включает разрушение последнего. Кроме того, базальные кератиноциты чрезмерно экспрессируют коллагеназу, стромелизин-1 и активатор плазминогена типа урокиназы, которые способствуют деградации белков базальной мембраны [20].

Активация каскада коагуляции считается дополнительным патологическим механизмом развития герпетиформного дерматита. В частности, обнаружена высокая распространенность криофибриногенемии у нелеченых пациентов с герпетиформным дерматитом [21].

Патогенез зуда включает нейрогенное воспаление, механические дезестезирующие факторы и высвобождение воспалительных цитокинов. Среди воспалительных цитокинов, участвующих в развитии зуда, вызывает интерес роль интерлейкина-31 (IL-31), который взаимодействует с гетеродимерным рецептором, содержащим рецептор IL-31A (IL-31RA) и рецептор онкостатина М и экспрессируется на различных иммунных клетках, включая Т-клетки, кератиноциты, дендритные клетки, эозинофилы, базофилы, макрофаги. Несколько исследований продемонстрировали чрезмерную экспрессию IL-31 в коже при различных зудящих дерматозах, включая атопический дерматит, псориаз, кожные Т-клеточные лимфомы, нефрогенный зуд и мастоцитоз [22, 23].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Полиморфизм и симметричное распределение поражений являются основными клиническими признаками герпетиформного дерматита. Заболевание обычно проявляется сгруппированными эритематозными папулами, крапивничными бляшками, преобладающими везикулами. Последние могут затем сливаться в небольшие напряженные волдыри с серозно-геморрагическим содержимым [24]. Эрозии, эксфолиации и корки, вероятно, возникают из-за разрыва волдырей и царапин, вторичных по отношению к связанному с ними зуду. Кожные дефекты в конечном счете заживают, оставляя поствоспалительную гипо- и гиперпигментацию [25, 26].

Как правило, поражения кожи при герпетиформном дерматите симметрично локализируются на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, преимущественно на локтях и коленях, ягодицах, крестцовой области; живот, верхняя часть спины, плечи, область затылка и кожа головы также могут быть вовлечены, тогда как лицо и пах редко поражаются [27].

Поражение слизистой оболочки полости рта при герпетиформном дерматите Дюринга – относительно редко встречающаяся патология. По данным литературы, обнаруживается в 9,6–10% случаев [28].

Оральные проявления герпетиформного дерматита в основном состоят из эрозий, поражающих как слизистую оболочку полости рта, так и язык; ассоциированные симптомы включают боль и жжение. Однако неясно, следует ли рассматривать оральные проявления как специфичные для герпетиформного дерматита или скорее как признак, лежащий в основе целиакии, так как оральные афтозы, эрозии и (или) изъязвления полости рта также часто обнаруживаются при целиакии [29].

Ведущим симптомом герпетиформного дерматита является зуд, и его отсутствие служит значимым аргументом против диагноза. В исследовании, включавшем когорту из 159 пациентов, почти все жаловались на сильный зуд, который оказал значительное негативное влияние на качество жизни. Более того, во многих случаях зуд наряду с жжением был ведущим признаком заболевания, предшествующим появлению через 12–24 ч кожных симптомов. Примечательно, что зуд, как сообщается, возникает даже за несколько месяцев до начала поражений кожи [30].

В литературе описано несколько атипичных случаев герпетиформного дерматита. Бессимптомные ладонно-подошвенные петехии, встречающиеся либо отдельно, либо в связи с характерными клиническими симптомами заболевания, были зарегистрированы в некоторых случаях герпетиформного дерматита у детей. Обнаружено, что петехии встречаются преимущественно на доминирующей руке или ноге, что предполагает повторный микротравматизм в качестве возможного провоцирующего фактора [31].

Кроме того, представлены данные о пациенте с герпетиформным дерматитом, являющимся по сути псевдоваккулитом, характеризующимся диффузным петехиальным приливом и большой язвой на разгибательной поверхности предплечья. Возможной гипотезой о связи между герпетиформным дерматитом и повреждением сосудов может быть наличие периваскулярных иммунных комплексов IgA, приводящих к воспалению мелких сосудов [32].

Наконец, также сообщалось о случаях герпетиформного дерматита, проявляющегося как ладонно-подошвенный кератоз, пурпурные поражения с хронической крапивницей и пигментные поражения, подобные почесухе [33].

## ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Герпетиформный дерматит является трудным для диагностики заболеванием. Задержка между появлением первых симптомов или клинических признаков и постановкой диагноза обычно составляет несколько месяцев или даже лет, хотя, как сообщается, в последние десятилетия она уменьшается, вероятно, из-за значительной осведомленности как о самом герпетиформном дерматите, так и о целиакии.

Эта диагностическая задержка вызвана редкостью развития герпетиформного дерматита и полиморфными кожными проявлениями, которые могут быть ошибочно диагностированы как другие хронические зудящие дерматозы, такие как буллезный пемфигоид или линейный IgA буллезный дерматоз, а также атопический дерматит, экзема, пруриго, крапивница или чесотка [34, 35]. Более того, в последние годы кожные проявления нецелиакической чувстви-



тельности к глютену стали новой диагностической проблемой у пациентов с непереносимостью глютена, поскольку они могут клинически напоминать герпетиформный дерматит и иметь сходную кишечную симптоматику [36].

Диагностика заболевания должна проводиться у пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты или через месяц после ее отмены [37].

После сбора анамнеза и клинического обследования первым шагом к постановке диагноза является анализ биоптата кожи, который направляется на гистопатологическое исследование. Типичными признаками герпетиформного дерматита являются субэпидермальные везикулы и волдыри, связанные с накоплением нейтрофилов на сосочках. В трети случаев гистопатология кожи неспецифична, при этом сообщается об атипичных находках, включающих акантолиз, приводящий к диагностическим ошибкам и необходимости дифференцировать элементы с пузырьчаткой [38]. Именно поэтому золотым стандартом диагностики по-прежнему считается прямая иммунофлуоресценция кожи по периферии очага поражения. Основным результатом является наличие зернистых отложений IgA на кожных сосочках и (или) в дермально-эпидермальном соединении в некоторых случаях, у ряда пациентов может быть обнаружено фибриллярное отложение IgA.

Помимо IgA, в зоне дермально-эпидермального соединения и в кожных сосочках могут быть найдены и другие иммунные комплексы. Среди них часто обнаруживаются гранулярные отложения IgM и C3, несколько реже гранулярные отложения IgG. В некоторых случаях может наблюдаться только гранулярное отложение C3 при отсутствии IgA, IgG или IgM [39].

Несмотря на диагностическую эффективность прямой иммунофлуоресценции, из-за высокой чувствительности и специфичности данный метод может иметь некоторые ограничения. Сообщалось о пациентах с диагнозом «герпетиформный дерматит» в соответствии с типичными клиническими признаками, гистопатологией, сопутствующим присутствием целиакии, ответом на безглютеновую диету или дапсон и рецидивом кожных поражений после приема глютена, но показывающих отрицательные результаты прямой иммунофлуоресценции.

В некоторых случаях метод прямой иммунофлуоресценции может быть ложноотрицательным вследствие неверного места биопсии: если образец кожи берется в пораженном участке или слишком далеко от пораженной кожи, в нем могут отсутствовать отложения IgA. В некоторых подтвержденных случаях герпетиформного дерматита даже выполненные в разное время повторные биопсии дали отрицательные результаты прямой иммунофлуоресценции [40, 41].

Диагноз герпетиформного дерматита должен являться результатом комплексного анализа, включающего клинические, гистологические и иммунопатологические результаты, и не может опираться только на результаты прямой иммунофлуоресценции.

Среди других методов, которые могут помочь в диагностике герпетиформного дерматита, первостепенную роль, используемую в основном в качестве инструмента скринин-

га, играет серологическое исследование. Как и в случае с целиакией, у пациентов с герпетиформным дерматитом в большинстве случаев выявляются положительные результаты теста на анти-tTG, анти-EMA и деамидированные пептиды глиадина, чувствительность этих методов находится в диапазоне от 50 до 95%, а специфичность выше 90% [3, 42].

Более того, в последние годы после выявления eTG в качестве основного аутоантигена при герпетиформном дерматите определение антител против eTG является наиболее перспективным методом серологической диагностики герпетиформного дерматита. Несмотря на то что их чувствительность и специфичность близки к таковым к антителам против tTG, анти-eTG могут быть обнаружены примерно у 30–50% пациентов с целиакией и, следовательно, не помогают дифференцировать герпетиформный дерматит и другие дерматозы, встречающиеся у пациентов с целиакией [43].

Дуоденальная биопсия у пациентов с герпетиформным дерматитом обычно не требуется, но поскольку она является золотым стандартом для диагностики целиакии, ее следует выполнять, если клиническая картина или другие результаты очень напоминают герпетиформный дерматит, но результаты прямой иммунофлуоресценции отрицательны. В этом случае наличие ворсинчатой атрофии при гистопатологии важно для подтверждения (или исключения) диагноза «целиакия» и введения безглютеновой диеты, по крайней мере, у пациентов, проживающих на Кавказе [44].

Поскольку практически все пациенты с целиакией и герпетиформным дерматитом, по крайней мере, в западных странах, имеют гаплотипы HLA-DQ2 или DQ8, тестирование HLA может быть полезным из-за его высокой отрицательной прогностической ценности, чтобы исключить диагноз «герпетиформный дерматит» и избежать повторения ненужных исследований [42].

Наконец, в последние годы для герпетиформного дерматита были предложены другие потенциальные диагностические инструменты. Например, дерматоскопия оказалась полезной при дифференциальной диагностике аутоиммунных буллезных заболеваний, связанных с кожей головы. В частности, у больных целиакией обычно отсутствуют желтые чешуйки, которые более характерны для больных пузырьчаткой, но проявляются экставазация и кластеризованные пунктирные сосуды, которые, по-видимому, являются специфическим признаком заболевания и обнаруживаются даже в петехиальных поражениях ладоней и подошв [45].

Другие более сложные исследования, такие как анализ микробиоты и метаболической сигнатуры пациентов [46], могут предоставить некоторую информацию о пациентах с герпетиформным дерматитом. Однако хотя они были подробно исследованы у пациентов с целиакией с целью потенциального использования в клинических условиях, очень скудные данные доступны для герпетиформного дерматита, и необходимы дальнейшие исследования для решения вопросов, которые все еще открыты в этой области [47].

В качестве примера приводим наблюдаемый нами клинический случай.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., возраст 17 лет, 02.10.2019 г. поступила в гастроэнтерологическое отделение городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского (Ставрополь) с жалобами на сыпь, локализирующуюся на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голени, ягодицах, межлопаточной области (рис.), зуд, повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение всего дня, потерю веса.

Со слов матери, сыпь беспокоила в течение нескольких лет. Отмечались локализованные высыпания на внутренней поверхности стоп. Сыпь купировалась самостоятельно в летний период.

В декабре 2018 г. отмечено усиление сыпи: появление на внешней поверхности предплечий, передней поверхности голени, на ягодицах. Обратились к врачу-ревматологу, кардиологу, но диагноз ревматологической патологии не подтвердился.

Обращались к дерматологу, рекомендовано: местная терапия, «болтушки». На фоне терапии без динамики отправлены дерматологом на консультацию к гастроэнтерологу. Гастроэнтерологом заподозрен диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга», проведен анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе, выявлен положительный результат. В связи с этим рекомендована госпитализация в гастроэнтерологическое отделение городской детской клинической больницы имени Г.К. Филиппского.

Ранее к гастроэнтерологу обращались в 2015 г., поставлен диагноз «хронический гастрит».

Наследственный анамнез: отягощен по линии матери по гипертонической болезни.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективно: состояние при поступлении средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное, телосложение правильное, астенической конституции. Вес 51 кг, рост 171 см, индекс массы тела 17,4 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледно-розовые, подкожно-жировой слой развит умеренно, тургор тканей не снижен, периферические лимфоузлы не увеличены.

Видимые слизистые обычной окраски, сыпь полиморфная, разной степени цветения: герпетиформные пузырь-

ки, эрозированные пузырьки, заживающие под струпом, локализирующиеся на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голени, ягодицах, межлопаточной области.

Склеры белые. Костно-мышечная система без видимой грубой деформации. Носовое дыхание не затруднено.

Грудная клетка обычной формы, симметрична, нормостеническая. Перкуторно: с двух сторон ясный легочный звук. Аускультативно: дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений 20 в мин.

Область сердца визуально не изменена. Перкуторно границы относительной сердечной тупости: в пределах возрастной нормы. Аускультативно: тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 84 в мин. Артериальное давление 119/67 мм рт. ст. Язык влажный, налета нет.

Живот правильной формы, не вздут, при пальпации мягкий во всех отделах, болезненный в эпигастриальной области. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание контролирует, свободное. Стул регулярный, 4-й тип по Бристольской шкале.

По данным лабораторного обследования: на момент поступления у ребенка в общем анализе крови отмечался лейкоцитоз ( $13,1 \times 10^9/\text{л}$ ) с ядерным сдвигом формулы влево; в биохимическом анализе крови повышенная активность лактатдегидрогеназы (337,4 ед/л); в общем анализе мочи олигурия (90 мл/сут), протеинурия (0,2 г/л); в копрограмме амилорея (крахмал внеклеточный ++), растительная клетчатка непереваренная (+), переваренная (++), креаторея (мышечные волокна непереваренные +), каловый детрит (+++).

Аутоантитела с целью диагностики целиакии: антитела к деамидированным пептидам глиаина IgG 38,27 RU/ml, антитела к рекомбинантной тканевой трансглутаминазе 2 IgA 52,73 RU/ml.

В ходе диагностического поиска проведены следующие обследования.

Ультразвуковое исследование брюшной полости с функциональной нагрузкой: контурная деформация желчного пузыря. Показатель двигательной функции 0,93. Дискинезия желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Эзофагогастродуоденоскопия: *Helicobacter pylori* ассоциированный поверхностный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс.

● **Рисунок.** Вид кожи при герпетиформном дерматите Дюринга

● **Figure.** Skin view in Dühring's dermatitis herpetiformis



а) сыпь на локтях и наружной поверхности предплечий, б) сыпь на наружной поверхности голени, в) сыпь на ягодицах.

Консультации специалистов: рекомендована консультация генетика – HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии.

Диагноз клинический: основной – герпетиформный дерматит Дюринга, осложнения – нарушение всасывания на фоне целиакии; сопутствующий – хронический *Helicobacter pylori* ассоциированный поверхностный гастродуоденит, стадия обострения, дуодено-гастральный рефлюкс.

Рекомендации: строгая пожизненная безглютеновая диета, контроль уровня анти-ТТГ антител, наблюдение педиатра, гастроэнтеролога по месту жительства, аквадетрим 2000 МЕ (4 капли / 4 таблетки в день), вне зависимости от приема пищи постоянно.

**Выводы.** Таким образом, в наблюдаемом нами случае диагноз «герпетиформный дерматит Дюринга» был верифицирован на основании типичных клинических данных, подтвержден лабораторными методами исследования.

Ведущими синдромами являлись зуд, полиморфная сыпь разной степени цветения (герпетиформные пузырьки, эрозированные пузырьки, заживающие под струпом), локализуемая на локтях, наружной поверхности предплечий, наружной поверхности голеней, ягодицах, межлопаточной области, наличие антител к тканевой трансглутаминазе, характерные изменения копрограммы вследствие нарушения всасывания.

## ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТИТА

Поскольку герпетиформный дерматит является специфическим кожным проявлением целиакии, по крайней мере, у лиц, проживающих на Кавказе, всем пациентам требуется безглютеновая диета [48]. Хотя некоторые авторы предположили, что у ряда пациентов герпетиформный дерматит может перейти в ремиссию и, следовательно, безглютеновая диета может быть прекращена [49], другие исследования показали, что герпетиформный дерматит связан с повышенным риском сопутствующих заболеваний, таких как неходжкинские лимфомы [50]. Следовательно, поскольку безглютеновая диета при герпетиформном дерматите является способом профилактики осложнений, а не просто симптоматическим лечением поражений кожи, ее необходимо соблюдать на протяжении всей жизни [42].

Безглютеновая диета требует строгого контроля всех потребляемых продуктов, она отнимает много времени и социально ограничивает, а ее соблюдение пациентом зависит от различных индивидуальных и экологических факторов, при этом у взрослых пациентов с целиакией колеблется от 36 до 96%. Пациенты с герпетиформным дерматитом, по-видимому, лучше соблюдают безглютеновую диету с общей приверженностью 98%. Однако поскольку содержание так называемого скрытого глютена возможно даже в предполагаемой безглютеновой пище, мониторинг питания рекомендуется для пациентов как с целиакией, так и с герпетиформным дерматитом.

В соответствии с ограничениями безглютеновой диеты, о которых сообщалось выше, в настоящее время исследуются новые подходы к лечению пациентов с цели-

акией и герпетиформным дерматитом. Такие новые методы лечения основаны на блокировании на разных этапах патогенного процесса, происходящего при чувствительных к глютену расстройствах [51].

Например, снижение иммуногенности глютена за счет производства генетически модифицированных зерен может привести к уменьшению числа пациентов, способных вырабатывать аутоиммунитет к глиадин-тканевым TG-комплексам. РНК-интерференция (РНК – рибонуклеиновая кислота) является еще одним способом, который может быть применен для снижения токсичности глютена. Кроме того, воздействие глютена может быть уменьшено с помощью некоторых связующих веществ, которые позволяют его секвестрировать в просвете кишечника, или путем гидролиза пептидов глютена, устойчивых к протеолизу в физиологических условиях с использованием перорально вводимых глутеназ.

Наконец, воздействие иммуногенных пептидов можно предотвратить, изменив проницаемость кишечника; в связи с этим блокада белка зонулина, регулирующего эпителиальный транзит молекул, с такими ингибиторами, как ларазотид, как оказалось, смягчает симптомы у пациентов с целиакией [52].

Другие способы, которые могут быть нацелены на пациентов с целиакией, связаны с активацией иммунного ответа. Ингибирование активности tTG, блокирование HLA-DQ2 аналогами глютенных пептидов или индукция иммунной толерантности с использованием специфических эпитопов глютена изучаются или тестируются у пациентов с целиакией [53].

Все подходы, о которых сообщалось выше, разрабатываются для пациентов с целиакией, но поскольку они ориентированы на предотвращение сенсибилизации к глютену или восстановление толерантности к нему, они могут быть эффективны и для пациентов с герпетиформным дерматитом.

Последний, однако, характеризуется некоторыми специфическими нюансами, которые отличаются от проблем, связанных с целиакией. В то время как кишечные симптомы обычно проходят через несколько недель, кожные проявления могут длиться месяцы или даже годы после введения безглютеновой диеты. Поэтому в большинстве случаев пациентам с герпетиформным дерматитом наряду с диетой требуется фармакологическое лечение для того, чтобы контролировать зуд, а также кожную сыпь [54].

В качестве медикаментозной терапии герпетиформного дерматита применяется препарат дапсон, который оказывает влияние на иммунную систему и обладает анальгезирующим и противовоспалительным свойством [55].

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, дапсон считается препаратом первой линии для лечения герпетиформного дерматита на протяжении более 70 лет. Обычно для ликвидации кожной сыпи достаточно дозировки от 50 до 100 мг в день, при которой побочные эффекты редки. Однако гемолитическая анемия и метгемоглобинемия, которые являются дозозависимыми побочными эффектами, могут

наблюдаться у некоторых пациентов. В результате все пациенты, принимающие препарат, должны часто проверять уровни гемоглобина и ретикулоцитов. Пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы лечение дапсоном противопоказано [44].

Также было показано, что местный 5%-й гель дапсон эффективен в качестве вспомогательного метода лечения герпетиформного дерматита, которое адекватно не обеспечивается безглютеновой диетой или пероральным введением дапсона. По сравнению с пероральным аналогом местное применение дапсона демонстрирует более низкую частоту побочных эффектов и может безопасно назначаться пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [56].

Возможными альтернативами дапсону являются так называемые сульфаниламиды, включающие сульфасалазин, сульфапиридин и сульфаметоксипиридазин, которые потенциально могут вызывать гемолитическую анемию и расстройство желудочно-кишечного тракта, но требуют менее строгого контроля, чем дапсон. Кроме того, было высказано предположение, что комбинированная терапия дапсоном и сульфасалазином может быть эффективной у пациентов, которые не переносят увеличение доз при монотерапии дапсоном [44].

Было также предложено несколько других фармакологических методов лечения герпетиформного дерматита. Существуют отчеты о случаях, показывающие, что циклоспорин А, азатиоприн, колхицин, гепарин, тетрациклины, никотинамид и микофенолат могут контролировать острую сыпь у пациентов с герпетиформным дерматитом. Некоторые авторы предположили, что колхицин может быть использован в качестве препарата второго выбора после дапсона из-за его антинейтрофильной и антитромботической активности, поскольку сообщалось, что герпетиформный дерматит связан со снижением фибринолитического потенциала.

Помимо этих «старых» препаратов, биологические препараты могут стать следующим шагом в фармакологическом лечении герпетиформного дерматита. Так, было доказано, что ритуксимаб эффективен у пациентов, резистентных к безглютеновой диете, дапсону, сульфасалазину и обычным иммунодепрессивным агентам, таким как азатиоприн, и был предложен в качестве жизнеспособного варианта лечения неподдающегося терапии герпетиформного дерматита [57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герпетиформный дерматит является аутоиммунным буллезным кожным заболеванием, связанным с хронической, обычно бессимптомной, аутоиммунной энтеропатией, которая возникает у генетически восприимчивых лиц в присутствии белков глютена, потребляемых в обычных зерновых продуктах [58].

Одна из основных проблем герпетиформного дерматита по-прежнему представлена ошибочным диагнозом из-за его редкости, возрастающих атипичных клинических проявлений и возможного возникновения отложе-

ний IgA при кожных заболеваниях, не связанных с герпетиформным дерматитом. В ближайшем будущем проблема диагностики, как ожидается, даже увеличится из-за падения заболеваемости герпетиформным дерматитом. Это отражается в довольно длительной диагностической задержке, обнаруженной даже в районах с высокой распространенностью [6].

В последние годы в качестве нового объекта в спектре расстройств, связанных с глютенем, появилась нецелиакичная гиперчувствительность к глютену. Сходство как в клинических, так и в иммунопатологических результатах может усилить диагностическую задачу и иметь важные терапевтические последствия. Фактически хотя безглютеновая диета является первой линией лечения как герпетиформного дерматита, так и нецелиакичной гиперчувствительности к глютену, пациенты с герпетиформным дерматитом должны тщательно отслеживаться на предмет соблюдения диеты, дефицита питательных веществ и потенциальных осложнений [36].

Последние достижения в расшифровке патогенеза герпетиформного дерматита проложили путь для разработки новых методов лечения, которые будут использоваться во временное окно между началом безглютеновой диеты и полным разрешением поражений кожи. Например, недавнее открытие повышенных сывороточных уровней IL-17 и IL-36 у пациентов с герпетиформным дерматитом подтвердило их возможную роль в активации нейтрофилов и NK-клеток, сделав их возможными мишенями для новых терапевтических стратегий. Кроме того, участие IL-31 в патогенезе заболевания предполагает связь между иммунной, нервной системами, а также зудом, и его применение является многообещающим в лечении таких пациентов [59].

Обнаружение зернистых отложений IgA в эпидермальном слое путем прямой иммунофлуоресценции кожи по периферии очага поражения представляет собой наиболее специфический диагностический инструмент. Кроме того, оценка титров аутоантител сыворотки против эпидермальной трансглутаминазы (eTG) – предполагаемого аутоантигена герпетиформного дерматита также может служить ключом к диагнозу [4].

Следовательно, герпетиформный дерматит – заболевание, для которого характерны:

- 1) симметричные полиморфные поражения, локализованные в типичных областях, таких как разгибательные поверхности конечностей и крестцовая область;
- 2) преобладающий нейтрофильный инфильтрат в кожных сосочках при гистопатологии;
- 3) зернистые отложения IgA вдоль дермально-эпидермального соединения;
- 4) неизменная связь с целиакией и позитивный ответ на пожизненную безглютеновую диету [44].

Однако несмотря на растущие знания о болезни, некоторые вопросы еще предстоит прояснить. В частности, специфичность отложений IgA в коже по периферии очага поражения у пациентов с герпетиформным дерматитом может быть поставлена под сомнение, и диагностический алгоритм должен быть пересмотрен, принимая



также во внимание наличие в спектре расстройств, связанных с глютеном, нецелиакийную глютеночувствительность. В дальнейшем исследовании нуждаются патогенетическая роль и специфичность антител IgA против eTG, поскольку они могут встречаться и у пациентов без герпетиформного дерматита. Сохраняется дискуссионность в вопросе целесообразности пожизненного характера безглютеновой диеты, поскольку некоторые авторы предполагают, что она может быть прекращена в случаях ремиссии герпетиформного дерматита [60].

Несмотря на расширение наших представлений о возможных клинических вариантах патологических реакций на глютен, герпетиформный дерматит Дюринга

наряду с целиакией устойчиво занимает место в ряду аутоиммунных заболеваний, связь которых с употреблением в пищу злаков не подвергается сомнению. Дальнейшее повышение эффективности скрининга целиакии в группах генетического риска, а в последующем, возможно, и в общей популяции с переводом детей на безглютеновую диету, по-видимому, будет способствовать превенции манифестации герпетиформного дерматита, однако насколько эта точка зрения подтвердится, покажет время.



Поступила / Received 14.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.01.2022

Принята в печать / Accepted 15.01.2022

## Список литературы / References

1. Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Кожные маркеры целиакии. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(1):114–119. Режим доступа: <http://ojs5.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/454/456>.
2. Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Skin markers of celiac disease. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):114–119. (In Russ.) Available at: <http://ojs5.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/454/456>.
3. Новиков Ю.А., Заславский Д.В., Правдина О.В., Зыкова Е.А., Липатникова А.С., Большакова Е.С. и др. Герпетиформный дерматит Дюринга в детской дерматологии: вопросы диагностики и лечения. *Педиатрия*. 2020;11(6):79–86. <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>.
4. Novikov Yu.A., Zaslavskiy D.V., Pravdina O.V., Zyкова E.A., Lipatnikova A.S., Bolshakova E.S. et al. During's herpetiform dermatitis in pediatric dermatology: issues of diagnostics and treatment. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2020;11(6):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED11679-86>.
5. Бутов Ю.С., Скрипкин Ю.К., Иванов О.Л. (ред.). *Клиническая дерматовенерология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 896 с. Режим доступа: [http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r\\_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13\\_Dermat\\_Nacio\\_ruk.pdf](http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13_Dermat_Nacio_ruk.pdf).
6. Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. (eds.). *Clinical dermatovenerology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ.) Available at: [http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r\\_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13\\_Dermat\\_Nacio\\_ruk.pdf](http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13_Dermat_Nacio_ruk.pdf).
7. Antiga E., Maglie R., Quintarelli L., Verdelli A., Bonciani D., Bonciolini V., Caproni M. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1290. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01290>.
8. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1017–1024. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.777>.
9. Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H., Collin P., Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):354–359. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x>.
10. Zhang F., Yang B., Lin Y., Chen S., Zhou G., Wang G. et al. Dermatitis herpetiformis in China: a report of 22 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):903–907. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04204.x>.
11. Ohata C., Ishii N., Niizeki H., Shimomura Y., Furumura M., Inoko H. et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2016;174(1):180–183. <https://doi.org/10.1111/bjd.13965>.
12. Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Алленова А.С., Лепехова А.А. К вопросу о классификации буллезных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):11–14. Режим доступа: <https://rjssvd.com/1560-9588/article/view/36927>.
13. Tkachenko S.B., Teplyuk N.P., Allenova A.S., Lepekhova A.A. On the classification of bullous dermatoses. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(2):11–14. (In Russ.) Available at: <https://rjssvd.com/1560-9588/article/view/36927>.
14. West J., Fleming K.M., Tata L.J., Card T.R., Crooks C.J. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):757–768. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.55>.
15. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(5):125–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>.
16. Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Naatyzh Zh.Yu., Tikeeva R.M. Polymorbidity: a view on combined pathology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):125–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>.
17. Collin P., Salmi T.T., Hervonen K., Kaukinen K., Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23–31. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1222450>.
18. Свечникова Е.В., Маршани З.Б., Пюрвеева К.В. Клинический полиморфизм герпетиформного дерматита и atopического дерматита как заболеваний, ассоциированных с целиакией. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):61–64. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15013>.
19. Svechnikova E.V., Marshani Z.B., Pyurveeva K.V. Clinical polymorphism of dermatitis herpetiformis and atopic dermatitis, as diseases associated with celiac disease. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):61–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15013>.
20. Alshiekh S., Zhao L.P., Lernmark Å., Geraghty D.E., Nalwai Å.T., Agardh D. Different DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease. *HLA*. 2017;90(2):95–101. <https://doi.org/10.1111/tan.13065>.
21. Black K.E., Murray J.A., David C.S. HLA-DQ determines the response to exogenous wheat proteins: a model of gluten sensitivity in transgenic knockout mice. *J Immunol*. 2002;169(10):5595–5600. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5595>.
22. Kárpáti S., Sárdy M., Németh K., Mayer B., Smyth N., Paulsson M., Traupe H. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: The phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):807–814. <https://doi.org/10.1111/exd.13449>.
23. Eckert R.L., Sturniolo M.T., Broome A.M., Ruse M., Rorke E.A. Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):481–492. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23627.x>.
24. Jaskowski T.D., Hamblin T., Wilson A.R., Hill H.R., Book L.S., Meyer L.J. et al. IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2728–2730. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.142>.
25. Görög A., Németh K., Kolev K., Zsone J.J., Mayer B., Silló P. et al. Circulating Transglutaminase 3-Immunoglobulin A Immune Complexes in Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1729–1731. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.03.039>.
26. Graeber M., Baker B.S., Garioch J.J., Valdimarsson H., Leonard J.N., Fry L. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1993;129(5):530–532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb00479.x>.
27. Bognár P., Görög A., Kárpáti S. High prevalence of cryofibrinogenemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):517–518. <https://doi.org/10.1111/jdv.12913>.
28. Rabenhorst A., Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(4):423. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0423-y>.
29. Malek M., Gleń J., Rębała K., Kowalczyk A., Sobjanek M., Nowicki R. et al. IL-31 does not correlate to pruritus related to early stage cutaneous T-cell lymphomas but is involved in pathogenesis of the disease. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):283–288. <https://doi.org/10.2340/00015555-1958>.
30. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В. Кожные проявления патологии органов пищеварения. *Лечащий врач*. 2014;(2):66. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435898>.
31. Korotkiy N.G., Narinskaya N.M., Belmer S.V. Cutaneous manifestations of the pathology of the digestive system. *Lechaschi Vrach*. 2014;(2):66. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/02/15435898>.
32. Zone J.J. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl. 1):S87–S91. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.026>.
33. Reunala T., Salmi T.T., Hervonen K., Kaukinen K., Collin P. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients*. 2018;10(5):602. <https://doi.org/10.3390/nu10050602>.
34. Позднякова О.Н., Немчинова О.Б., Соколовская А.В., Ерёмина Т.А., Осипенко М.Ф., Лыкова С.Г. и др. Внекишечные (дерматологические) проявления синдрома мальабсорбции и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(10):107–111. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-107-111>.

Pozdnyakova O.N., Nemchaninova O.B., Sokolovskaya A.V., Eryomina T.A., Osipenko M.F., Lykova S.G. et al. Extraintestinal (dermatological) manifestations of malabsorption syndrome and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(10):107–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-107-111>.

28. Рувинская Г.Р., Силантьева Е.Н., Анохина А.В. Необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению изолированного поражения слизистой оболочки рта при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский стоматологический журнал*. 2020;24(2):99–103. <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-99-103>.

Ruvinskaya G.R., Silantjeva E.N., Anokhina A.V. The need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment procedures of isolated lesions of the oral mucosa in dermatitis herpetiformis Duhring. *Russian Journal of Dentistry*. 2020;24(2):99–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-99-103>.

29. Nicolas M.E., Krause P.K., Gibson L.E., Murray J.A. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol*. 2003;42(8):588–600. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01804.x>.

30. Mistry A., Mistry N. Persistent pruritic papulovesicles. Dermatitis herpetiformis. *Am Fam Physician*. 2014;90(6):407–408. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2014/0915/p407.html>.

31. Hofmann S.C., Nashed D., Bruckner-Tuderman L. Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):732–733. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03200.x>.

32. Kern M., Kim K.H., Johnson G., Hawkins S.D., Wong H.K. Dermatitis herpetiformis presenting as pseudovasculitis. *JAAD Case Rep*. 2017;3(5):444–447. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.06.033>.

33. Saito M., Böer A., Ishiko A., Nishikawa T. Atypical dermatitis herpetiformis: a Japanese case that presented with initial lesions mimicking prurigo pigmentosa. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):290–291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.02009.x>.

34. Колос Ю.В. Буллезный пемфигоид и герпетиформный дерматоз Дюринга: клиника, диагностика, лечение. *Реценз.* 2014;(5):88–97. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/files/89b9f10fd79bfb0abb9b6713d41093a5/>.

Kolos Yu.V. Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis Duhring: clinical picture, diagnosis, treatment. *Recipe*. 2014;(5):88–97. (In Russ.) Available at: <https://www.bsmu.by/files/89b9f10fd79bfb0abb9b6713d41093a5/>.

35. Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Грабовская О.В., Пятилова П.М., Алленова А.С. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(1):40–45. <https://doi.org/10.17816/dv36957>.

Tepluk N.P., Belousova T.A., Grabovskaya O.V., Pyatlova P.M., Allenova A.S. Linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015;18(1):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv36957>.

36. Faina V., Paolino G., Bavastrelli M., Calvieri S., Grieco T. Classification of cutaneous manifestations in patients with nonceliac gluten sensitivity and wheat allergy. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):469–472. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.015>.

37. Катина М.А., Тихоновская И.В. Субэпидермальные буллезные дерматозы. Часть I. Герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019;18(2):7–15. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.7>.

Katina M.A., Tikhonovskaya I.V. Subepidermal bullous dermatoses. Part I. Dermatitis herpetiformis Duhring, linear IgA-dependent bullous dermatosis. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2019;18(2):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.7>.

38. Ziemer M., Perner S., Simon J.C., Treudler R. Acantholytic variant of Duhring's disease. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(2):186–188. <https://doi.org/10.1111/ddg.12746>.

39. Hashimoto T., Tsuruta D., Yasukochi A., Imanishi H., Sekine H., Fujita T. et al. Granular C3 Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):748–753. <https://doi.org/10.2340/00015555-2379>.

40. Bresler S.C., Granter S.R. Utility of direct immunofluorescence testing for IgA in patients with high and low clinical suspicion for dermatitis herpetiformis. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(6):880–884. <https://doi.org/10.1309/AJCPXIVSR60ZK1HU>.

41. Huber C., Trüeb R.M., French L.E., Hafner J. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis Duhring. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):248–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04909.x>.

42. Antiga E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2015;8:257–265. <https://doi.org/10.2147/CCID.S69127>.

43. Salmi T.T., Kurppa K., Hervonen K., Laurila K., Collin P., Huhtala H. et al. Serum transglutaminase 3 antibodies correlate with age at celiac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):632–637. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.003>.

44. Caproni M., Antiga E., Melani L., Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(6):633–638. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x>.

45. Criado P.R., Criado R.F., Aoki V., Belda W.J., Halpern I., Landman G., Vasconcellos C. Dermatitis herpetiformis: relevance of the physical examination to diagnosis suspicion. *Can Fam Physician*. 2012;58(8):843–847. Available at: <https://www.cfp.ca/content/58/8/843.long>.

46. Биткина О.А., Кривоногова П.Л., Мартусевич А.К., Пантелеева Г.А. Физико-химические параметры биологических жидкостей при герпетиформном дерматите Дюринга. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;15(4):11–15. <https://doi.org/10.17816/dv42731>.

Bitkina O.A., Krivonogova P.L., Martusevich A.K., Panteleeva G.A. Physicochemical parameters of biological fluids in dermatitis herpetiformis Duhring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2012;15(4):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dv42731>.

47. Wacklin P., Kaukinen K., Tuovinen E., Collin P., Lindfors K., Partanen J. et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):934–941. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828029a9>.

48. Опрятин Л.А. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. *Российский педиатрический журнал*. 2020;23(6):407–408. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/journalsview/pediatrics/view/journal/2020/issue-6/1129-celiakiya-u-detey-s-patologiyey-kozhi-mul-tidisciplinarnaya-problema/>.

Opryatyn L.A. Celiac disease in children with skin pathology: a multidisciplinary problem. *Current Pediatrics*. 2020;23(6):407–408. (In Russ.) Available at:

**Информация об авторах:**

**Климов Леонид Яковлевич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov\_leo@mail.ru

**Курьянинова Виктория Александровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; врач-гастроэнтеролог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, ул. М. Конюшенная, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

**Дмитриева Юлия Андреевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

**Миронова Янина Дмитриевна**, студентка педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-4250-8190>; ianina.mironova.2000@yandex.ru

**Ягупова Анастасия Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

**Долбня Светлана Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

**Стоян Марина Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-гастроэнтеролог, Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского; 355002, Россия, Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-7390-6204>; marina-stoyan@mail.ru

**Кашникова Светлана Николаевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

**Ивенская Татьяна Андреевна**, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

**Черкасова Елизавета Андреевна**, ординатор кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Leonid Ya. Klimov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov\_leo@mail.ru

**Victoriya A. Kuryaninova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Gastroenterology Department, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; Gastroenterologist, SOGAZ International Medical Center; 8, M. Konyushennaya St., St Petersburg, 191186, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0731-7153>; vichkak@mail.ru

**Yulia A. Dmitrieva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Head of the Speransky Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>; jadmitrieva@mail.ru

**Yanina D. Mironova**, Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4250-8190>; ianina.mironova.2000@yandex.ru

**Anastasia V. Yagupova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3503-306X>; yagupova.anastasya@yandex.com

**Svetlana V. Dolbnya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

**Marina V. Stoyan**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Gastroenterologist, Filippskiy City Children's Clinical Hospital; 5, Ponomarev St., Stavropol, 355002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7390-6204>; marina-stoyan@mail.ru

**Svetlana N. Kashnikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8845-5872>; snkashnikova@gmail.com

**Tatyana A. Ivenskaya**, Resident of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1265-3124>; ivenskaya.tatyana95@mail.ru

**Elizaveta A. Cherkasova**, Resident of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5676-215X>; elisabetacherckasowa@yandex.ru