

**РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ДЕРМАТИТОМ ГЕРПЕТИФОРМНЫМ**

**Москва - 2015**

**Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Дерматит герпетиформный»:**

1. Карамова Арфеня Эдуардовна – заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва
2. Знаменская Людмила Федоровна – ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, г. Москва
3. Чикин Вадим Викторович – старший научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Москва

## МЕТОДОЛОГИЯ

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**  
поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:**  
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:**

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:**

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
<b>C</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Метод валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

**Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

**Консультация и экспертная оценка:**

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

**Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

## ДЕРМАТИТ ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

L13.0

Герпетиформный дерматит (*dermatitis herpetiformis Duhring*; болезнь Дюринга) – воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы.

### ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Герпетиформный дерматит (ГД) – редкий дерматоз, чаще встречающийся у жителей Северной Европы.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе, в различных странах заболеваемость ГД колеблется от 0,4 до 3,5 случаев на 100 000 населения в год, распространенность – от 1,2 до 75,3 случаев на 100 000 населения [1–8].

Обычно заболевание начинается в возрасте 30–40 лет, однако может развиться в детском и пожилом возрасте [9]. Мужчины болеют чаще женщин; соотношение заболеваемости мужчин и женщин варьирует от 1,1:1 до 1,9:1 [10].

По данным официальных государственных статистических наблюдений, в 2014 году распространенность ГД в Российской Федерации составила 2,0 случаев на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше, заболеваемость – 0,8 случаев на 100 тысяч населения в возрасте 18 лет и старше. [11]

Герпетиформный дерматит, как и глютен-чувствительная энтеропатия (целиакия), ассоциирован с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [12]. Примерно у 5% пациентов с глютеновой энтеропатией развивается ГД [13].

К потенциальным механизмам развития ГД при глютеновой энтеропатии относятся следующие:

- после употребления и переваривания пищи, содержащей глютен, образуется глиадин, который всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки;
- глиадин дезаминируется тканевой трансглутаминазой в слизистой оболочке тонкой кишки, формируются ковалентные перекрестные связи между глиадином и трансглутаминазой;
- дезаминированные пептиды глиадина связываются с молекулами HLA DQ2 или HLA DQ8 на антиген-презентирующих клетках, где они распознаются Th-лимфоцитами;
- активированные Th-лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют повреждение слизистой оболочки кишки и продукцию В-клетками антител против тканевой трансглутаминазы;

- развивается формирование иммунного ответа против эндогенного антигена или множественных эндогенных антигенов вследствие его/их экспозиции во время повреждения тканей и начинается продукция IgA антител, способных связываться с эпидермальной трансглутаминазой;
- IgA антитела к эпидермальной трансглутаминазе распространяются с кровотоком, достигают кожи, и связываются с эпидермальной трансглутаминазой в сосочках дермы;
- отложение иммунных комплексов в сосочках дермы стимулирует хемотаксис нейтрофилов, которые вызывают протеолитическое расщепление базальной мембраны на уровне светлой пластинки, приводящее к формированию субэпидермальных пузырей [14].

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

Общепринятой классификации не существует.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Наблюдаемая иногда мономорфность высыпаний позволила выделить ряд клинических форм ГД [9]:

- буллезная;
- герпесоподобная;
- трихофитоидная;
- строфулезная.

Заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением со сменой рецидивов периодами медикаментозных или спонтанных полных ремиссий продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет. Спонтанные ремиссии возможны у 10–25% больных.

Для ГД характерны полиморфизм, группировка и симметричность высыпаний. Высыпания локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей, волосистой части головы, плечах, коленях, локтях, крестце, ягодицах, сопровождаются зудом. Сыпь представлена пятнами, волдырями, папулами и пузырями различной величины. Пузыри напряженные, с плотной крышкой, наполненные прозрачным или мутным, иногда геморрагическим содержимым, образуются на гиперемизованном отечном основании. Пузыри вскрываются, образуя эрозии, которые быстро эпителизируются, оставляя гиперпигментацию. Иногда поражение кожи носит локализованный характер. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается редко. Общее состояние больных удовлетворительное.

## **ДИАГНОСТИКА**

Диагноз основывается на анализе анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Для постановки диагноза необходимо проведение следующих лабораторных исследований [9, 14]:

- исследование содержимого пузырей на эозинофилию;

- гистологическое исследование биоптата кожи, полученного из свежего очага поражения, содержащего полость (пузырь) позволяет выявить субэпидермальное расположение полости, содержащей фибрин, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты;
  - исследование биоптата кожи методом прямой иммунофлюоресценции позволяет выявить зернистые отложения иммуноглобулина класса А в сосочковом слое дермы;
  - исследование сыворотки крови методом ИФА:
    - определение содержания IgA-антител к тканевой трансглутаминазе в крови;
    - определение содержания IgA-антител к эндомицину в крови.
- Для оценки общего состояния больного и выявления ассоциированных с ГД заболеваний возможно проведение *дополнительных исследований*:
- биопсии тонкой кишки (в редких случаях по рекомендации гастроэнтеролога);
  - определения маркеров мальабсорбции (уровня железа, витамина В12, фолиевой кислоты в сыворотке крови);
  - скрининга на другие аутоиммунные заболевания:
    - определение содержания неспецифических антител в крови: антител к тиреопероксидазе (обнаруживаются приблизительно у 20% больных ГД) и к париетальным клеткам желудка (у 10–25% больных ГД), антинуклеарных антител;
    - тестирование для выявления заболеваний щитовидной железы (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего трийодтиронина (Т3) в крови, общего тироксина (Т4) в сыворотке крови);
    - типирование на антигены гистосовместимости второго типа (HLA II): DQ2, DQ8.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с буллезным пемфигоидом, вульгарной пузырчаткой, линейным IgA-дерматозом, многоформной эритемой, а также с атопическим дерматитом, чесоткой, папулезной крапивницей у детей.

*Буллезный пемфигоид Лёвера* отличается от герпетиформного дерматита отсутствием интенсивного зуда, группировки пузырей, локализацией высыпаний в складках тела. При исследовании биоптатов кожи больных буллезным пемфигоидом методом прямой иммунофлюоресценции вдоль базальной мембраны выявляются иммуноглобулины класса G.

*Вульгарная пузырчатка.* Первые высыпания чаще всего появляются на слизистых оболочках полости рта, носа, глотки и/или красной кайме губ. Больных беспокоят боли при приеме пищи, разговоре, при проглатывании слюны. Характерные признаки – гиперсаливация и специфический запах изо рта. Через 3–12 месяцев процесс приобретает более распространенный

характер с поражением кожного покрова. Пузыри сохраняются непродолжительное время (от нескольких часов до суток). На слизистых оболочках их появление иногда остается незамеченным, поскольку покрывки пузырей – тонкие, быстро вскрываются, образуя длительно незаживающие болезненные эрозии. Некоторые пузыри на коже могут ссыхаться в корки. Эрозии при вульгарной пузырчатке обычно ярко-розового цвета с блестящей влажной поверхностью, имеют тенденцию к периферическому росту, возможна генерализация кожного процесса с формированием обширных очагов поражения, ухудшением общего состояния, присоединением вторичной инфекции, развитием интоксикации и смертельным исходом. Одним из наиболее характерных признаков акантолитической пузырчатки является симптом Никольского – клиническое проявление акантолиза, который при вульгарной пузырчатке может быть положительным как в очаге поражения, так и вблизи от него, а также на видимо здоровой коже вдали от очага поражения.

При *многоформной экссудативной эритеме* наряду с пятнами и папулами могут возникать пузырьки, пузыри, волдыри. На слизистых оболочках образуются пузыри, которые вскрываются с образованием болезненных эрозий. По периферии пятен и/или отечных папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок (симптом «мишени», или «радужной оболочки», или «бычьего глаза»). Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Высыпания склонны к слиянию, образуя гирлянды, дуги. Высыпания появляются в течение 10–15 дней и могут сопровождаться ухудшением общего состояния: недомоганием, головной болью, повышением температуры. Затем в течение 2–3 недель они постепенно регрессируют, не оставляя рубцов; на их месте может наблюдаться пигментация.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

### **Цели лечения:**

- прекращение появления новых высыпаний;
- эпителизация эрозий;
- достижение и поддержание ремиссии;
- повышение качества жизни больных.

### **Общие замечания по терапии**

Основу терапии составляет безглютеновая диета, приводящая к разрешению кожного процесса, устранению энтеропатии, исчезновению IgA-антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе (С).

Препаратом выбора для лечения больных ГД является дапсон. Терапия дапсоном требует тщательного лабораторного контроля, особенно функции печени и почек. Возможно развитие серьезных побочных эффектов, особенно гемолиза. Может также развиваться тяжелый синдром гиперчувствительности [15].

В случае возникновения нежелательных явлений во время терапии дапсоном или его неэффективности может назначаться сульфасалазин. На фоне терапии сульфасалазином могут отмечаться реакции гиперчувствительности, гемолитическая анемия, протеинурия и кристаллурия. Для контроля нежелательных явлений терапии препаратом назначаются клинический анализ крови и общий анализ мочи, которые проводят перед началом терапии и ежемесячно первые 3 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев. Наиболее частые нежелательные явления терапии сульфасалазином – тошнота, рвота и отсутствие аппетита предотвращаются назначением кишечнорастворимых форм препарата.

Системные глюкокортикостероидные препараты малоэффективны.

## **Диета (В)**

Из рациона должны быть полностью устранены пшеница, ячмень, рожь, овес и другие злаки. Также необходимо исключить продукты, содержащие йод (продукты моря, фейхоа, хурма и др.).

Безглютеновая диета приводит к регрессу высыпаний через 1–2 года, однако герпетиформный дерматит неизменно рецидивирует в течение 12 недель после повторного поступления глютена с пищей, в связи с чем пациенты должны пожизненно придерживаться диеты. Только у 10–20% больных развивается иммунная толерантность, и появляется возможность придерживаться обычной диеты после нескольких лет строгой безглютеновой диеты; это наиболее часто наблюдается в случаях начала заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон.

Строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение длительного времени приводит к уменьшению потребности в лекарствах, снижению риска развития лимфом кишечника, разрешению кожных высыпаний и симптомов энтеропатии/мальабсорбции [15].

## **Схемы терапии**

### Системная терапия

- *дапсон* (С) 1 мг на кг массы тела перорально в сутки в течение 1–2 лет (до наступления стойкого эффекта безглютеновой диеты) [15]
- или
- *сульфасалазин* (С) перорально в дозе 1–2 г в сутки [15].

**Примечание.** В инструкции по медицинскому применению сульфасалазина дерматит герпетиформный не включен в показания к применению препарата.

### *Антигистаминные препараты (D)*

Антигистаминные препараты могут применяться для контроля зуда, чередуясь при необходимости каждые 10 дней [16, 17]:

- клемастин 1 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

или

– хлоропирамин 25 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 7–10 дней

или

– лоратадин 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 7–10 дней

или

– мебгидролин 50–200 мг перорально 1–2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

При выраженном зуде показано парентеральное введение антигистаминных препаратов:

– клемастин 2 мг внутримышечно на ночь в течение 7 дней

или

– хлоропирамин 20–40 мг внутримышечно на ночь в течение 7 дней.

### Наружная терапия

#### *Глюкокортикостероидные препараты (D)*

Топические глюкокортикостероидные препараты могут применяться при выраженном зуде для его уменьшения [15]:

– клобетазола пропионат 0,05% мазь, крем на очаги поражения 1 раз в сутки

или

– триамцинолон 0,1% мазь на очаги поражения 2 раза в сутки

или

– бетаметазон 0,01% мазь на очаги поражения 2 раза в сутки

#### *Обработка пузырей и эрозий (D) [9]:*

Область пузырей, эрозий обрабатывают раствором анилиновых красителей, при наличии вторичной инфекции – аэрозолями, содержащими глюкокортикостероиды и антибактериальные препараты. На эрозии в области слизистой оболочки полости рта наносят антисептические растворы для полосканий.

### **Особые ситуации**

#### *Лечение детей*

Рекомендуемая дозировка дапсона у детей – 2 мг на кг массы тела в сутки [16].

### **Показания к госпитализации**

– отсутствие эффекта от лечения, проводимого в амбулаторных условиях;

– появление новых высыпаний;

– наличие вторичного инфицирования в очагах поражения.

### **Требования к результатам лечения**

– регресс высыпаний;

– эпителизация эрозий;

– исчезновение зуда.

### **Тактика при отсутствии эффекта от лечения**

В случае отсутствия эффекта от терапии дапсоном в дозировке 1 мг на кг массы тела в сутки дозировка препарата может быть повышена до 150–200 мг в сутки кратким курсом или может быть назначена терапия сульфасалазином перорально.

### **ПРОФИЛАКТИКА**

Первичная профилактика дерматита герпетиформного не разработана. Мерой вторичной профилактики является соблюдение безглютеновой диеты больными дерматитом герпетиформным и глютеновой энтеропатией (целиакией).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reunala T., Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 505–510.
2. Mobacken H., Kastrup W., Nilsson L.A. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 400–404.
3. Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165: 354–359.
4. Christensen O.B., Hindsén M., Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica* 1986; 173: 271–277.
5. Burrows D. The prevalence of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1972; 86: 437.
6. Buckley D.B., English J., Molloy W. et al. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 477–487.
7. Gawkrödger D.J., Blackwell J.N., Gilmour H.M. et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984; 25: 151–157.
8. Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a country in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 144–150.
9. Самцов А.А., Белоусова И.Э.: Буллезные дерматозы. Монография.- Спб ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА» 2012,-144 с.
10. Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011; 165: 354.
11. Форма Федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2014 г.».
12. Bonciani D., Verdelli A., Bonciolini V. et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 239691.
13. Herrero-González J.E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (10): 820–826.
14. Hull C. Dermatitis herpetiformis. UpToDate. Available at URL: <http://www.uptodate.com/contents/dermatitis-herpetiformis>
15. Caproni M., Antiga E., Melani L., Fabbri P. Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23 (6): 633–638.
16. Ingen-Housz-Oro S., Joly P., Bernard P. et al.; Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. Dermatitis herpetiformis. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie (in French). *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138 (3): 271–273.
17. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II: diagnosis, management and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1027–1034.