

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ ГЕРПЕТИФОРМНОГО ДЕРМАТОЗА ДЮРИНГА

Колос Ю.В., Лукьянов А.М., Левченя М.В.

Белорусский государственный медицинский университет

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии

Г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Герпетиформный дерматоз Дюринга (ГДД) – хроническое рецидивирующее заболевание из группы аутоиммунных буллезных дерматозов. Является кожным проявлением глютен-чувствительной энтеропатии (глютен - белок злаков, присутствующий в пшенице, ржи, ячмене, а также в гибридах этих зерен) [1-7].

В патогенезе данного заболевания важная роль принадлежит генетической предрасположенности. Показана строгая ассоциация с аллелями HLA-DQ2 (A1*0501, B1*02) у 90% пациентов с целиакией и герпетиформным дерматозом Дюринга. Аллели HLA-DQ8 (A1*03, B1*03) присутствуют у остальных пациентов с данной нозологией [1,7].

Клиническая картина герпетиформного дерматоза Дюринга характеризуется симметричными сгруппированными полиморфными высыпаниями: папулами, пузырьками, реже пузырями, уртикарными и эритематозными элементами, которые в последующем эволюционируют в эрозии, корочки, эксфолиации. Элементы сыпи преимущественно локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, особенно в области локтевых и коленных суставов, на ягодицах, в крестцовой и межлопаточной областях, а также на лице по линии роста волос. Слизистые оболочки вовлекаются в процесс редко. Субъективно пациентов беспокоит зуд различной интенсивности, а также ощущение жжения и покалывания, зачастую предшествующие высыпаниям [1-3,5].

«Золотым стандартом» диагностики ГДД является прямая реакция иммунофлюоресценции с криосрезами биоптатов кожи пациента, выявляющая специфичные аутоантитела в виде гранулярных отложений IgA на вершущках сосочков дермы [1-4,6,7].

Серологические методы диагностики ГДД (непрямая реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ) определяют специфичные аутоантитела в сыворотке крови пациента. Наиболее чувствительным субстратом для непрямой реакции иммунофлюоресценции является печень обезьяны, определяющая специфичные IgA против эндомизинума [1-4,6,7].

Имуноферментный анализ с рекомбинантными антигенами - один из наиболее чувствительных и специфичных методов диагностики ГДД. В настоящее время с помощью ИФА в основном определяют аутоантитела к

тканевой/эпидермальной транскляминазеи дезаминированным пептидам глиаина. Мониторинг данных аутоантител в сыворотке крови также может использоваться для оценки соблюдения пациентом безглютеновой диеты [1-4,6,7].

Цель исследования: оценить степень расхождения клинического и серологического диагнозов у пациентов с клиническим диагнозом герпетиформного дерматоза Дюринга.

Материалы и методы. В исследование включали 17 пациентов со следующими клиническими диагнозами (по МКБ 10):

- L 13.0 Герпетиформный дерматоз Дюринга (n=14);
- L 13.0 Герпетиформный дерматоз Дюринга и L 10.0 Вульгарная пузырчатка (n=1);
- L 13.0 Герпетиформный дерматоз Дюринга и L 10.2 Листовидная пузырчатка (n=2).

Возраст обследованных пациентов составляют 37 до 82 лет, средний возраст – M(s) – 65,12(13,77) лет, гендерное распределение – мужчины:женщины = 3:14

Серологический диагноз выставляли на основании результатов иммуноферментного анализа с рекомбинантными антигенами с использованием тест-систем компании Euroimmun (Германия). Назначение данных тест-систем, а также чувствительность и специфичность (по данным производителя) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика тест - систем ИФА

Название тест-системы	Назначение	Чувствительность	Специфичность
Euroimmun Anti-Desmoglein 1 ELISA (Ig G)	Выявляет аутоантитела к десмоглеину 1 при акантолитической пузырчатке	96,1%	99,1%
Euroimmun Anti-Desmoglein 3 ELISA (Ig G)	Выявляет аутоантитела к десмоглеину 3 при акантолитической пузырчатке	100%	99,6%
Euroimmun Anti-Envoplakin ELISA (Ig G)	Выявляет аутоантитела к энвоплакину при паранеопластической пузырчатке	85,7%	98%

Euroimmun Anti-BP 180 - 4X ELISA (Ig G)	Выявляет аутоантитела к антигену буллезного пемфигоида 2 (BP180)	89,9%	97,9%
Euroimmun Anti-BP 230 ELISA (Ig G)	Выявляет аутоантитела к антигену буллезного пемфигоида 1 (BP230)	56,8%	97,4%
Euroimmun Anti-Tissue Transglutaminase ELISA (IgA)	Выявляет аутоантитела к тканевой трансглутаминазе при герпетиформном дерматозе Дюринга	95,7%	98,0%
Euroimmun Anti-Gliadin (CAF-3X) ELISA (Ig A)	Выявляет аутоантитела к дезаминированным пептидам из глиадина при герпетиформном дерматозе Дюринга	82,3%	95,9%

Результат теста считали положительным при концентрации аутоантител выше или равно пороговому значению (cut-off): 20 ОЕд/мл (для тест-систем, содержащих десмоглеин 1, десмоглеин 3, антиген BP180, антиген BP230, тканевую трансглутаминазу), 25 ОЕд/мл (для тест-системы, содержащей дезаминированные пептиды глиадина). Для тест-системы, содержащей энвоплакин тест считали положительным при значении оптической плотности выше 0,306.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Нормальность распределения концентрации аутоантител оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения различий концентрации аутоантител в положительных и отрицательных сыворотках использовали параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок (в случае нормального распределения), а также непараметрический критерий Манна-Уитни (в случае ненормального распределения).

Результаты и обсуждение. Полученный при иммуноферментном анализе молекулярный спектр аутоантител у обследованных пациентов представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Молекулярный спектр аутоантител у обследованных пациентов

№ п/п	Клинический диагноз	Антитела к							Серологический диагноз
		глиадину (IgA), ОЕд/мл	тканевой трансаминазе (IgA), ОЕд/мл	десмоглеину 1 (IgG), ОЕд/мл	десмоглеину 3 (IgG), ОЕд/мл	ВР180 (IgG), ОЕд/мл	ВР230 (IgG), ОЕд/мл	энвоплакнину (IgG), ОП	
1	ГДД*	6,59	10,90	1,41	5,56	349,45	16,75	-	БП*
2	ГДД	3,59	3,91	0,68	3,29	6,98	18,25	-	?
3	ГДД	9,13	27,84	0,83	-0,57	10,64	15,57	-	ГДД
4	ГДД	2,47	12,44	-0,41	2,20	6,37	8,58	-	?
5	ГДД	1,34	10,04	1,49	-0,47	195,34	281,59	-	БП
6	ГДД	23,13	18,32	-0,78	20,02	8,10	19,25	0,393	ПП*
7	ГДД	11,28	2,19	19,30	-0,18	5,86	29,02	0,161	БП
8	ГДД	3,88	2,57	6,90	2,20	12,58	368,73	0,443	ПП
9	ГДД	3,97	5,64	4,41	3,48	300,02	30,08	-	БП
10	ГДД	25,38	22,67	1,71	-0,57	4,95	-0,75	-	ГДД
11	ГДД	1,34	6,50	2,00	1,70	65,55	13,50	-	БП
12	ГДД	4,34	7,07	5,91	75,53	8,75	20,83	0,377	ПП
13	ГДД	9,88	25,45	5,96	-1,56	2,76	-3,45	-	ГДД
14	ГДД	20,09	13,56	8,05	-1,04	47,37	45,47	0,3	БП
15	ГДДВ П*	26,09	1,62	49,17	278,84	6,37	12,67	0,146	ГДДВ П
16	ГДДЛ П*	74,44	5,80	88,76	-2,87	-0,13	19,31	-	ГДДЛ П
17	ГДДЛ П	86,05	-0,41	-5,47	-3,51	-3,88	19,80	-	ГДД

* - ГДД – герпетиформный дерматоз Дюринга; ВП – вульгарная пузырчатка; ЛП – листовидная пузырчатка; ПП – паранеопластическая пузырчатка; БП – буллезный пемфигоид.

Аутоантитела к тканевой трансаминазе и/или к дезаминированным пептидам глиадинов в диагностически значимых концентрациях были обнаружены только в 6 случаях пациентов с клиническим диагнозом L 13.0 Герпетиформный дерматоз Дюринга, что серологически подтверждало данный диагноз [1-4,6,7].

Концентрации аутоантител к дезаминированным пептидам глиадина в положительных сыворотках характеризовались нормальным распределением ($p > 0,05$), минимальная концентрация аутоантител составила 25,38 ОЕд/мл, максимальная – 86,05 ОЕд/мл, $M(s) = 52,99(31,83)$. Концентрации аутоантител в

отрицательных сыворотках характеризовались ненормальным распределением ($p < 0,05$). Минимальное и максимальное значение концентраций составило - 1,34 и 23,13 ОЕд/мл соответственно, $Me(25-75\%) - 4,34(3,59-9,88)$. Различия в концентрации аутоантител к дезаминированным пептидам глиадинов положительных и отрицательных сыворотках были статистически значимыми ($U=0, p=0,003886$).

Концентрации аутоантител к тканевой трансглутаминазе в положительных и отрицательных сыворотках характеризовались нормальным распределением ($p > 0,05$). Минимальная концентрация аутоантител в положительных сыворотках составила 22,67 ОЕд/мл, максимальная - 27,84 ОЕд/мл, $M(s) - 25,32(2,59)$; в отрицательных сыворотках - -5,47 и 19,3 ОЕд/мл соответственно, $M(s) - 7,15(5,29)$. Различия в концентрации аутоантител к тканевой трансглутаминазе в положительных и отрицательных сыворотках были статистически значимыми ($t=5,69, p=0,000043$).

В 3 случаях молекулярный спектр аутоантител свидетельствовал в пользу паранеопластической пузырчатки (аутоантитела к энвоплакину в сочетании с аутоантителами к десмоглеину 3 и/или ВР 230 в диагностически значимых концентрациях) [1-4,6].

В 2 случаях аутоантитела к таргетным при аутоиммунных буллезных дерматозах антигенам обнаружены не были, что требовало дальнейшего диагностического поиска.

В 6 случаях в диагностически значимых концентрациях были выявлены аутоантитела к антигену буллезного пемфигоида 2 (ВР 180) и/или антигену буллезного пемфигоида 1 (ВР 230), что серологически верифицировало буллезный пемфигоид [1-4,6]. В большинстве случаев это были пациенты старше 74 лет, которым выставлялся клинический диагноз буллезной формы герпетиформного дерматоза Дюринга. Необходимо отметить, что в пожилом возрасте буллезный пемфигоид является самым распространенным аутоиммунным буллезным дерматозом [1-4]. Поэтому в данной возрастной группе буллезный пемфигоид необходимо обязательно включать в круг дифференциально - диагностического поиска, особенно в случае наличия характерных буллезных элементов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Пациентка 74 лет с серологически верифицированным диагнозом буллезного пемфигоида

Таким образом, по результатам иммуноферментного анализа клинический диагноз герпетиформного дерматоза Дюринга был подтвержден серологически только в 6 случаях (35,3%), в 6 случаях(35,3%) был верифицирован буллезный пемфигоид, в 3 случаях (17,6%)молекулярный спектр аутоантител свидетельствовал в пользу паранеопластической пузырчатки. В 2случаях(11,8%)диагноз аутоиммунного буллезного дерматоза не был подтвержден серологически.

Выводы:

1. По результатам иммуноферментного анализа с рекомбинантными антигенами гипердиагностика герпетиформного Дерматоза Дюринга составила 64,7%.
2. Буллезный пемфигоиддолжен включаться в круг дифференциально диагностического поиска при пузырьном синдроме в случае пожилых пациентов.
3. Иммуноферментный анализ с рекомбинантными антигенами является высокочувствительным и специфичным диагностическим методом, что позволяет в большинстве случаев верифицировать диагноз аутоиммунного буллезного дерматоза на основании полученного молекулярного спектра аутоантител. Данный методможет быть рекомендован для практической медицины.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bologna J. L. Bologna Dermatology 2 volume set / J. L. Bologna [et al.].- 2nd ed. - Elsevier Limited, 2008. – 2500 p.
2. Hertl M. Autoimmune Diseases of the Skin. Pathogenesis, Diagnosis, Management/ M. Hertl. - 3rd ed. - Springer, 2011. - 469p.

3. Burns T. Rook's Textbook of Dermatology / T. Burns [et al.]. - 8nd ed. - UK: WILEY-BLACKWELL, 2010. - 4362 p.
4. Schmidt E. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases / E. Schmidt [et al.] // Autoimmun. Rev. - 2010. - №10. - P. 84-89.
5. Kneisei A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations / A. Kneisei [et al.] // JDDG. - 2011. - № 9. - P. 844-857.
6. SidoniaMihai. Immunopatology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases / MihaiSidonia, SitaruCassian // J. Cell. Mol. Med. - 2007. - № 3. - Vol. 11. - P. 462-481.
7. Caproni M. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis / M. Caproni [et al.] // JEADV. - 2009. - № 23. - P. 633–638.