

МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ



M E D I C A L
UNIVERSITY SOFIA

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

Д-р МАРТИН АБУ ШАХИД

**СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ В ДИАГНОСТИКАТА
НА ДЕРМАТИТИС ХЕРПЕТИФОРМИС:
КЛИНИЧНИ, ИМУНОФЛУОРЕСЦЕНТНИ,
ИМУНОСЕРОЛОГИЧНИ И ИМУНОГЕНЕТИЧНИ
ПРОУЧВАНИЯ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
Проф. д-р СНЕЖИНА ВАСИЛЕВА, Д.М.

НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ:
Д-р КОСАРА ДРЕНОВСКА, Д.М.

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ: ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

СОФИЯ, 2019 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
Фигури	5
Таблицы.....	7
1. Въведение	8
2. Литературен обзор.....	10
2.1. Исторически данни	10
2.2. Епидемиология	16
2.3. Патогенеза.....	18
2.4. Клинична картина.....	28
2.4.1. Кожно засягане	28
2.4.2. Лигавично засягане.....	30
2.4.3. Гастроинтестинални прояви.....	30
2.5. Асоциирани заболявания.....	31
2.6. Диагноза	38
2.6.1. Хистопатология	39
2.6.2. Директна имунофлуоресценция.....	43
2.6.3. Серология.....	47
2.6.4. HLA типизиране	48
2.6.5. Тънкочревна биопсия	50
2.6.6. Диференциална диагноза	51
2.7. Терапия.....	52
2.8. Стандартизирани скали	58
2.9. Обобщение	66
3. Цел и задачи.....	67
4. Материал и методи	68
4.1. Материал	68
4.2. Клинични и епидемиологични методи	70
4.2.1. Метод за анализ на анамнестичните данни и клиничната картина.....	70
4.2.2. Документален метод	70
4.2.3. Дерматоскопски метод	70
4.2.4. Метод за анализ и оценка на влиянието на заболяването върху качеството на живот.....	71
4.3. Лабораторни методи	74
4.3.1. Хистологично изследване	74
4.3.2. Директна имунофлуоресценция (ДИФ).....	74
4.3.3. Индиректна имунофлуоресценция (ИИФ)	75
4.3.4. ВІОСНІР	76

4.3.5.	ELISA	77
4.3.6.	HLA типизиране (PCR-SSP).....	77
4.3.7.	Метод за съхранение на резултатите от изследванията.....	81
4.4.	Статистически методи	81
4.5.	Етични норми.....	82
5.	Резултати.....	83
5.1.	Епидемиологично проучване	83
5.2.	Клинични проучвания	84
5.3.	Имунофлуоресцентно проучване.....	91
5.4.	Имуносерологично проучване	99
5.5.	Имуногенетично проучване	103
5.6.	Качество на живот	106
6.	Обсъждане	109
6.1.	Епидемиологично проучване	109
6.2.	Клинични проучвания	110
6.3.	Имунофлуоресцентно проучване.....	113
6.4.	Имуносерологично проучване	115
6.5.	Имуногенетично проучване	116
6.6.	Диагностичен алгоритъм.....	117
6.7.	Стандартизирани скали	120
6.8.	Качество на живот	120
7.	Заключение	124
8.	Изводи	126
9.	Приноси.....	128
10.	Библиография	130
11.	Приложения.....	150
	Приложение 1. DLQI	150
	Приложение 2. Диагностичен алгоритъм при ДХ	151

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

AGA	anti-gliadin antibody (антиглиадинови антитела)
ARA	anti-reticulin antibody (антиретикулинови антитела)
АИБД	автоимунна булозна дерматоза
Г6ФД	глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа
ДИФ	директна имунофлуоресценция
ДХ	дерматитис херпетиформис
ДЕГ	дермо-епидермална граница
DGP	deamidated gliadin peptides
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ЕМА	endomysium antibodies
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ГЕ	глутенова ентеропатия
GAF3X	deamidated gliadin-analogous fusion peptides
HLA	human leukocyte group A
Ig	имуноглобулин
ИИФ	индиректна имунофлуоресценция
ККВБ	Клиника по кожни и венерически болести
LR+/-	положително/отрицателно вероятно отношение
мин.	минути
NPV	negative predictive value (отрицателна прогностична стойност)
ПКК	пълна кръвна картина
PBS	phosphate-buffered saline
ppm	parts per million
PPV	positive predictive value (положителна прогностична стойност)
TG	transglutaminase (трансглутаминаза)
tTG, TG2	tissue transglutaminase (тъканна трансглутаминаза)
eTG, TG3	epidermal transglutaminase (епидермална трансглутаминаза)
Ц	цъолиакия, целиакия

ФИГУРИ

Фигура 1. JAMA 1884.	10
Фигура 2. Louis Adolphus Duhring (1845-1913).	10
Фигура 3. Патогенеза на ДХ.	27
Фигура 4. Дерматитис херпетиформис (мулаж 215, ККВБ, МУ – София).	29
Фигура 5. Разпределение на лезиите при ДХ по засегнати области в %. ..	85
Фигура 6. Засягане на лактите при ДХ.	86
Фигура 7. Засягане на коленете при ДХ.	86
Фигура 8. Засягане на седалището при ДХ.	86
Фигура 9. Засягане на главата при ДХ.	87
Фигура 10. Хистопатологична находка при ДХ.	87
Фигура 11. Акрална дерматоскопия (x19).	88
Фигура 12. Витропресия при акрална пурпура.	88
Фигура 13. Акрална пурпура при пациенти с ДХ.	89
Фигура 14. Зъбен статус при пациент с ДХ.	89
Фигура 15. Честота на отделните типове имунни отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.	91
Фигура 16. Честота на комбинираните типове имунни отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.	92
Фигура 17. Морфология на IgA имунните отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.	93
Фигура 18. ДИФ анализ на локализацията на IgA имунните отлагания и честота на съдовото засягане при пациенти с ДХ.	94
Фигура 19. ДИФ анализ на честота на IgA имунните отлагания според тяхната морфология и локализация при пациенти с ДХ.	95
Фигура 20. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ грануларно отлагане на IgA по дермалните папили.	96

Фигура 21. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ грануларно отлагане на IgA по хода на ДЕГ с акцентуиране на папилите.....	96
Фигура 22. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ фибриларно отлагане на IgA по хода ДЕГ.	97
Фигура 23. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ периваскуларно грануларно отлагане на IgA.....	97
Фигура 24. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ смесен тип отлагане на IgA по ДЕГ с акцентуиране на папилите.	98
Фигура 25. Имуносерологична чувствителност на ЕМА, anti-tTG, anti-eTG и GAF3X от клас IgA при пациенти с ДХ.....	102
Фигура 26. Имуносерологична специфичност на ЕМА, anti-tTG, anti-eTG и GAF3X от клас IgA при пациенти с ДХ.....	102
Фигура 27. ИИФ върху маймунски хранопровод, демонстрираща позитивни ЕМА при пациент с ДХ.	103
Фигура 28. Отчитане на резултати от агарозен гел при HLA типизиране чрез PCR-SSP.....	104
Фигура 29. Качество на живот при пациенти с ДХ.....	107
Фигура 30. Диагностичен алгоритъм при ДХ.....	118

ТАБЛИЦИ

Таблица 1. Дерматитис херпетиформис – важни исторически аспекти. ...	15
Таблица 2. Заболявания, описани в асоциация с ДХ.	32
Таблица 3. Диференциална диагноза при ДХ.....	51
Таблица 4. Нежелани странични ефекти при употреба на дапсон.	55
Таблица 5. Стандартизирани скали за оценка на автоимунните булозни дерматози.	65
Таблица 6. Брой пациенти, включени в отделните проучвания.	69
Таблица 7. DLQI точкуване.	71
Таблица 8. Тълкуване на DLQI резултатите.	72
Таблица 9. Тълкуване на DLQI резултатите по категории.	73
Таблица 10. Параметри на температурния блок при PCR-SSP.....	80
Таблица 11. Разпределение по възраст и пол на новодиагностицираните пациенти с ДХ, преминали през ККВБ за периода януари 2004 – март 2019.	83
Таблица 12. Придружаващи заболявания.	90
Таблица 13. Диагностична стойност на ЕМА (БИОЧИР), anti-tTG и anti-eTG от клас IgA при пациенти с ДХ.	99
Таблица 14. Диагностична стойност на ЕМА IgA (ИИФ), GAF3X IgA и IgG при пациенти с ДХ.	100
Таблица 15. HLA типизиране – изследвана популация.	104
Таблица 16. HLA типизиране при пациенти с ДХ.	105
Таблица 17. Предразполагащи и протективни HLA алели и серологична специфичност.	105
Таблица 18. Диагностична стойност на HLA DQ2 и DQ8.	106
Таблица 19. DLQI резултати по категории.	108

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Дерматитис херпетиформис (ДХ, болест на Дюринг-Брок) е хронична субепидермална булозна дерматоза, която се характеризира със силно сърбящ полиморфен обрив по лактите, коленете, скалпа, седалището и наличието на грануларни отлагания на IgA антитела в папиларна дерма. Според съвременните схващания ДХ представлява кожна форма на глутеновата ентеропатия (ГЕ, цьолиакия). Пациентите с ДХ рядко проявяват клинично гастроинтестинални смущения, но демонстрират определена степен на вилозна атрофия при тънкочревна биопсия. Пациентите с ДХ и ГЕ споделят общи характеристики като чувствителност към глутен, същата силна асоциация с човешки левкоцитен антиген (HLA-DQ2 и HLA-DQ8), наличието на циркулиращи IgA антитела срещу тъканната трансглутаминаза (tTG) и антитела срещу епидермалната трансглутаминаза (eTG), която е доминантният антиген при ДХ.

Освен цьолиакия, при пациенти с ДХ могат да се появят с повишена честота и други заболявания като автоимунен тиреоидит, захарен диабет тип I, витилиго, системен лупус еритематозус, дерматомиозит, синдром на Sjogren и ревматоиден артрит. Естественият ход на заболяването е хроничен, с неопределена еволюция, в която се редуват периоди на обостряне и различно дълги ремисии. Безглутеновата диета подобрява и дори напълно редуцира кожните и интестинални прояви. Медикаментозното лечение е основно със сулфони (дапсон), чието приложение драматично подобрява кожната симптоматика, без обаче да повлиява симптомите на ГЕ.

Но колко от написаното по-горе е приложимо за България? Каква е честотата на ДХ сред българската популация? Има ли етнически групи по-засегнати от болестта? В какви честоти се срещат HLA-DQ2 и DQ8 сред

пациентите в нашата страна? Съществуват ли особености в клиничната картина сред българските пациенти? Последните две десетилетия бележат бурен напредък по отношение на диагностичните маркери за ДХ, но колко приложими са тези тестове у нас? Как се чувстват пациентите с ДХ? Това са само някои от въпросите, които стимулираха провеждането на този дисертационен труд. С тази научна разработка се надяваме не само да поставим България на картата на ДХ, но и да допринесем за по-доброто разбиране и своевременно диагностициране на заболяването.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Исторически данни

“Под името дерматитис херпетиформис предлагам да се поставят редица случаи на кожни заболявания, които съм срещал от време на време. Понастоящем тези случаи в голяма част са безименни, след като са били разглеждани и диагностицирани, или като особени прояви на едни или други от обикновените и добре известни болести, като екзема, херпес или пемфигус, или в някои случаи като неописани заболявания. От тези забележки може да се заключи, че заболяването е рядко” Louis Adolphus Duhring (Фигура 1 и Фигура 2) [1].

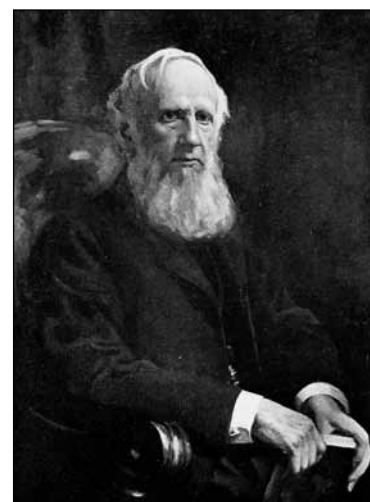
Landmark Article

Aug 30, 1884
(JAMA 1884;3:225-229)

— THE —
Journal of the American Medical Association.
EDITED FOR THE ASSOCIATION BY N. S. DAVIS.
PUBLISHED WEEKLY
Vol. III. CHICAGO, AUGUST 30, 1884. No. 9.

Dermatitis Herpetiformis

by Louis A. Duhring, M.D., of Philadelphia, Pa.



Фигура 1. JAMA 1884.

Фигура 2. Louis Adolphus Duhring (1845-1913).

Hugh Breckenridge CC BY 4.0

Авторът наблюдава подобни случаи от 1871 г., но не ги включва в първото издание на своя трактат по кожни заболявания от 1877г., тъй като все още не е осъзнавал ясно връзката между няколкото случая, с които се е

сблъскал и не е било очевидно дали те наистина са различни проявения на един и същ патологичен процес [1]. В доклада си от 1884 г. Duhring обобщава и опита си с „досега неописани разновидности на болестта“.

В оригиналната си статия Duhring описва група от пациенти с хронично, сърбящо, плеоморфно заболяване. Нарича го "дерматитис херпетиформис" (ДХ), поради херпетиформното групиране на по-типичните лезии и подчертава разнообразните форми на представяне. Преди публикуването на статията на Duhring, много случаи на ДХ са описани с голямо разнообразие от подвеждащи имена. Чрез детайлни наблюдения и внимателна оценка на предишни доклади Duhring открива общото сходство на тези привидно различни дерматози. Между 1884 и 1897 г. той публикува 18 допълнителни статии по темата [2]. Описва различните продроми, най-вече сърбежа, и подчертава многообразието на лезиите при това заболяване, което се развива в продължение на години и има подчертано хронично-рецидивиращ ход. Описаните клинични разновидности са *dermatitis herpetiformis erythematosa*, *vesiculosa*, *bullosa*, *pustulosa*, *papulosa* и *multiformis*.

През 1887 г. Samuel Gee изнася лекция, в която обсъжда „вид хронично стомашно разстройство, което се среща при хора от всички възрасти, но най-често се засягат деца на възраст между една и пет години“ [3]. Той нарича това състояние „цъолиакия“ и предполага, че диетичното лечение може да е от полза при тези пациенти. Едва десетилетия по-късно се установява, че има връзка между тези заболявания.

Възгледите на Duhring са подкрепени от френския автор Jean-Louis Brocq, който по това време се занимава активно с класификацията на булозните нарушения и мястото на новоописаната от Duhring дерматоза [2]. В статията "Note sur les dermatites polymorphes douloureuses" от 1898 г. Brocq подчертава, че кожните лезии при ДХ са често полиморфни, а не просто мехури. Около началото на века заболяването става известно под името

болест на "Duhring-Brocq". Докато Duhring коментира главно неговия „херпетиформен“ характер, то Brocq подчертава „полиморфната“ му природа.

Съществуването на други булозни дерматози, по-специално пемфигус, булозен пемфигоид и еритема мултиформе, води до значително объркване по отношение на това дали те са варианти на един единствен болестен процес или представляват отделни заболявания. Обособяването на пемфигус като самостоятелно заболяване се базира на откритието, че мехурите при него са интраепидермални с наличие на акантолитични клетки (Civatte, 1943) [4]. Lever (1953) въвежда термина пемфигоид за разграничаване на пациентите, които клинично наподобяват пемфигус, но микроскопски демонстрират субдепидермални промени [5].

Pierard и сътр. (1957) [6] дефинират някои хистологични критерии за диагностициране на ДХ, считайки че присъствието на папиларни микроабсцеси в ранната кожна лезия е отличително за ДХ. Тези открития са потвърдени от Pierard и Whimster (1961) и MacVicar (1963). Последващите открития, обаче показват, че подобни микроабсцеси не са изключителни за ДХ, а могат да бъдат намерени при други състояния, включително булозен пемфигоид (Jablonska и Chorzelski 1962, Lever 1965, Connor 1972) [7]. Едва след въвеждането на имунофлуоресцентните методи става възможно отдиференцирането на ДХ и булозния пемфигоид като отделни заболявания.

През 1965 г. е направено още едно съществено откритие. Sam Shuster и Janet Marks написват първия доклад за „дерматогенната ентеропатия“ при тези пациенти, което скоро е потвърдено и от други автори [8]. До средата на 60-те години ДХ представлява (везикуло-) булозна болест с характерна хистопатология и отрицателни резултати при тестване с новата имунофлуоресцентна техника, която успешно се прилага при случаи на пемфигус и пемфигоид. Чрез техниката на имунофлуоресценция се

потвърждава концепцията на Lever, че пемфигусът и пемфигоидът са различни нозологични единици.

Системно засягане и асоциация с цьолиакия (Ц) са докладвани за първи път през 1966 г. от Marks и сътр., които изследват тънкочревни мукозни лезии при ДХ [8].

Амстердам се превръща в един от ранните центрове на имунодерматологията под ръководството на Rudi Harold Cormane. В ранното изследване на булозни заболявания посредством имунофлуоресцентни техники, той открива отлагане на имуноглобулини по ДЕГ при пациенти с ДХ, а две години по-късно един от неговите ученици - Jan van der Meer идентифицира този имуноглобулин като IgA [9]. До есента на 1968 г. ръкописът е готов и през 1969 г. е докладвано първото изследване за отлагането *in vivo* на IgA по хода на ДЕГ. Тази находка скоро е потвърдена от други изследователи, а през 1971 г. е описано и отлагането на комплемент С3 със същата локализация.

В началото на 70-те години на миналия век имуноелектронната микроскопия е приспособена за приложение в дерматологията и локализацията на имуноглобулини, свързани *in vivo* или *in vitro* към кожата, е описана при пемфигус, пемфигоид, херпес гестационис и ДХ. Търсенето на антигени в кожата и/или в червата остава неубедително. Въпреки това, ролята на хранителния протеин глутен при провокирането на глутен-чувствителна ентеропатия и свързаните с нея кожни лезии при ДХ започва да се изяснява, особено от Lionel Fry и неговия екип в Лондон. Fry описва връзката със свръхчувствителността към глутена през 1967 г. [10], докато през 1973 г. се наблюдава клинично подобрене на кожните прояви при спазване на безглутенова диета [11].

Към средата на 70-те години, повече от 90 години след първоначалното представяне на Dühring, ДХ вече се възприема като отделно заболяване с характерни клинични, хистопатологични и

имунопатологични параметри и типичен терапевтичен отговор към сулфони/сулфапиридини, като още през 1940 г. Costello описва ефективността на сулфапиридин при пациент с ДХ [12]. Theodore Combleet е първият, който привлича вниманието към този факт в английската литература.

През 1978 г. Strober и Katz изясняват връзката между HLA B8 / DR3 с цьолиакия и ДХ [13].

Впоследствие, през 1979 г. Chorzelski и сътр. отделят линейната IgA булозна дерматоза от ДХ на базата на различни находки чрез директна имунофлуоресцентна микроскопия [14]. Няколко години по-късно се установява, че серуми от пациенти с ДХ и Ц съдържат IgA автоантитела към ендомизиума [15]. През 1990г. Kárpáti и сътр. анализират отложените в кожата имуноглобулини на ултраструктурно ниво [16], но само Dieterich и сътр. успяват да идентифицират тъканна трансглутаминаза (tTG) като автоантиген на антиендомизиумните антитела през 1997 г. [17]. Шест години по-късно, Sárdy и сътр. идентифицират епидермалната трансглутаминаза (eTG) като основен автоантиген при ДХ [18].

Три разработки допринасят за обособяването на ДХ като нозологична единица през последните десетилетия: Chorzelski и сътр. и тяхната концепция за „IgA линейната дерматоза” и ДХ на базата на имуноелектронна микроскопия [1]; откритието от Stephen Katz и сътр., на HLA генотип, свързан с ДХ и глютен-сензитивната ентеропатия [19]; идентифицирането от Beutner и Chorzelski на циркулиращите ендомизиумни антитела при ДХ [7]. Последното откритие изглежда се превръща в патогномонично откритие при ДХ.

Според съвременните схващания, ДХ представлява кожна форма на глютеновата ентеропатия (ГЕ, цьолиакия) [20]. Пациентите с ДХ рядко проявяват клинично гастроинтестинални смущения, но демонстрират определена степен на вилозна атрофия при тънкочревна биопсия [21].

Таблица 1. Дерматитис херпетиформис – важни исторически аспекти.

Адаптирана от Bologna et al, *Dermatology* 4th ed., Elsevier 2018. [22]

1884	Louis Adolphus Duhring, Филадельфия, описва в детайли „dermatitis herpetiformis“ (ДХ)
1888	Jean Louis Brocq, Париж, дава ново наименование “dermatite polymorphe prurigineuse”
1890	T Caspar Gilchrist очертава хистологичните промени при ДХ, които са включени в изданието на Duhring от 1897 г. <i>Cutaneous Medicine: A Systemic Treatise on Diseases of the Skin</i>
1940	Сулфапиридин е използван като ефективно лечение на ДХ. Клиничният отговор към сулфапиридин става диагностичен тест
1950	Dicke, холандски педиатър, отбеляза, че пациентите с цьолиакия (Ц) се подобрили по време на Втората Световна Война, когато имало недостиг на хляб, а състоянието им се влошило при възстановяването на доставките на зърно
1953	Диамино-дифенилсулфон (дапсон), изходното съединение на сулфапиридин, също се оказва ефективно при ДХ
1967	Установяване на връзката между ДХ и цьолиакия
1969	JV van der Meer демонстрира IgA отлагания в папилите на незасегнатата кожа при ДХ
1972	Stephen Katz свърза ДХ с антигена HLA-B8. Това засилва връзката между Ц и ДХ
1986	IgA клас анти-ендомизиумни антитела се оказват високо специфични за ДХ и Ц
1997	ДХ и Ц имат общ имуногенетичен произход със стриктна връзка с HLA алели DQ A1* 0501 и B1*02, които кодират HLA-DQ2 хетеродимери
2003	Епидермалната трансглутаминаза е идентифицирана като автоантиген при ДХ
2012	Zone и сътр. демонстрират, че трансферът на човешки серум от пациенти с ДХ или кози еТГ антитела върху мишки, присадени с човешка кожа, имитира имунопатологията при ДХ

2.2. Епидемиология

ДХ и ГЕ обикновено засягат индивиди от кавказката раса в страни, където пшеница, ръж и ечемик са важни хранителни източници, т.е. Европа, Западна и Северна Азия, части от Америка и Австралия. Заболяванията не се регистрират сред местното население в Африка, вероятно поради ниската консумация на пшеница и отсъствието на HLA DQ2. Чернокожите обикновено не боледуват, дори ако обитават европейска държава и редовно приемат глютен. Сред азиатските популации заболяването се среща главно в арабските страни, Япония и Индия, но е изключително рядко [23]. Тези наблюдения насочват, че генетичната предразположеност е един от основните етиологични фактори. Съобщават се някои расови (етнически) различия, като например по-висока честота на фибриларния модел, порядък ГЕ и различен HLA хаплотип при японците [24]. ДХ се среща най-често при индивиди от северноевропейски произход, като разпространението в различните държави варира между 1.2 и 75.3 на 100 000 души, а новооткритите случаи варират между 0.4 и 3.5 на 100 000 души годишно [25]. По-високото разпространение е характерно за скандинавските страни и Великобритания - 1: 1 000 000 нови случая годишно в Германия, 11/100 000 в Шотландия, 20-39/100 000 в Швеция, 30/100 000 във Великобритания, 58.8/100 000 в Ирландия и 75.3/100 000 във Финландия. В Обединеното кралство честотата на ГЕ е 240/100 000, т.е. 8 пъти по-висока от тази на ДХ. Същото съотношение 8:1 се установява и във Финландия, където честотата на ГЕ е 661/100 000 [26]. Има съобщения за заболяване сред членове на едно и също семейство - ДХ или ГЕ при 2.3 до 10.5% от случаите. Проучване на населението в Юта - място с относително висок процент индивиди със северноевропейски произход, открива честота и разпространение, подобни на тези, докладвани в Европа [27]. Между 1978

и 1987 г. честотата на ДХ е 0.98/100 000 души годишно, а разпространението на ДХ през 1987 г. е 11.2/100 000 души.

Честотата на ДХ може би намалява. Анализ на данните от проучване, проведено в Обединеното кралство, показва спад в заболеваемостта от 1.82/100 000 през 1990 г. на 0.8/100 000 през 2011 г. [28]. Финландско проучване, което сравнява честотата на ДХ при пациенти, диагностицирани в университетска болница в продължение на три последователни десетилетия, започвайки от 1970 г., също установява намаляване на случаите на ДХ [29]. Очакваната годишна честота за всяко десетилетие е била съответно 5.2, 2.9 и 2.7/100 000 души. Обратна тенденция се наблюдава по отношение на честотата на ГЕ [30]. Като предполагаема причина се приема по-добрата разпознаваемост на симптомите, развитието на скринингови серологични тестове, определянето на рискови групи (други членове на семейството). Генетичната предразположеност на роднините от първа линия повишава риска за развитие на ГЕ или ДХ. Мета-анализ показва, че общата разпространеност на ГЕ сред роднините от първа степен е 7.5% [31]. Малко са проучванията при ДХ в тази насока. Висока конкордантност (71%) при ГЕ е демонстрирана при 23 италиански двойки монозиготни близнаци [32]. Докладвани са шест двойки монозиготни близнаци с ДХ, три ДХ-ДХ двойки, две - ДХ-ГЕ и една двойка е била дисконкордантна [21]. Фактът, че генетично идентичните индивиди могат да имат диференцирани фенотипове предполага, че някои фактори на околната среда определят развитието на кожния фенотип. Продължителният прием на глютен може да бъде един от факторите, тъй като има случаи, при които фенотипът се е променил от класическа ГЕ към ДХ при пациенти, които не са спазвали стриктно безглутенова диета [33]. Резултатите от проучванията показват, че освен по-добрата диагностика на ГЕ, реално има повишаване на честотата ѝ през последните десетилетия. От друга страна, намаляващата честотата на ДХ подкрепя хипотезата, че

субклиничната, недиагностицирана ГЕ е предпоставка за развитието на ДХ. Интересно обаче е, че пациентите с ДХ имат по-ниска от очакваната коригирана спрямо възрастта смъртност, вероятно като резултат от променената диета и начин на живот в резултат на болестта [34]. Повечето епидемиологични проучвания показват, че заболяването засяга до два пъти повече мъже, отколкото жени [27]. Причината за преобладаването на ДХ сред мъжете е неизвестна. Заболяването засяга всички възрасти, но по-често индивиди на възраст между 30-40 години [35]. ДХ е рядкост при децата. Във финландското проучване, цитирано по-горе, едва 18 от 477 пациенти с ДХ са деца (4%) [27]. ДХ е диагностициран при кърмачета на 8-месечна възраст, както и при възрастни хора на деветдесетгодишна възраст [36].

За България са налице оскъдни систематизирани епидемиологични данни по отношение на автоимунните булозни дерматози и в частност за ДХ [37–40]. У нас има мултиетническо население - българи, малцинства като турци, роми, българо-мохамедани и пр. От малцинствата, известно е по-честото боледуване на ромското население от пемфигус [37, 41], но предимно етнически турци са документирани с ДХ в България [42]. Сред българската популация с ДХ изглежда преобладават етническите българи (94%) [42].

2.3. Патогенеза

Патогенетичният механизъм в основата на ДХ е мултифакторен и включва генетични, външни и автоимунни фактори [21]. Оказва се, че ГЕ и ДХ се характеризират със сходен генетичен терен. ДХ демонстрира определени HLA асоциации, по-специално с антигени клас I: HLA-B8 [43–45] и HLA-A1 [46] и антигените от клас II: HLA-DR3 и HLA-DQw2 [46–48]. Някои проучвания показват, че 58% от пациентите с ДХ са носители на

HLA-B8, в сравнение с 20% до 30% от нормалните контроли. Установено е, че същият генетичен маркер присъства в 88% от пациентите с ГЕ, в сравнение с 22% от контролите. [43–45, 49]. Освен това, пациентите с ГЕ също имат повишена честота на HLA-A1, HLA-DR3 и HLA-DQw2, генетично свързващ ДХ и ГЕ. Още по-силна асоциация е установена с HLA-DR3 и HLA-DQw2, съответно 95% и 100% от пациентите с ДХ с потвърдено грануларно IgA папиларно отлагане [47].

Главният провокиращ фактор от околната среда е глютенът [50, 51]. Глютенът е протеинов комплекс, формиращ адхезивната маса на зърнените култури. Неговата адхезивна функция допринася за лепливостта на мокрото брашно. Физиологично, глютенът е съхраняващ протеин, източник на азот за семенния ембрион по време на поникването. Глютенът може да бъде разделен на два основни компонента при разтваряне: проламини и glutенини. Проламините са основните токсични съставки, докато glutенините са много по-малко вредни. Проламините от пшеницата (наричани gliadini), ръжта (секалините) и ечемика (хордеините) съдържат особено големи количества glutамин (> 32 мол%), пролин (> 15 мол%) и хидрофобни аминокиселини (около 19%, главно фенилаланин). Филогенетично, пшеницата е най-тясно свързана с ръж и ечемик, и въпреки че проламините от овес (авенини) също са съставени от големи количества glutамин, те се различават по своето ниско съдържание на пролин. Въз основа на *in vitro* и *in vivo* наблюдения, заедно с биохимичните структурни различия, се смята, че чистият овес е нетоксичен или поне много по-малко вреден от силно токсичните филогенетични роднини. Овесът, който се отглежда в Централна Европа, често е замърсен с други токсични зърнени култури, така че в тези страни той не може да бъде препоръчан като хранително вещество за пациентите на безглутенова диета. Овесът, който се отглежда в северните страни не е контаминиран с други култури.

Доказано е, че проламините от ориз (оризас), царевица (зеини) и просо (пенисетъмс) са безвредни [50].

Глутенът се състои от два пептида, глиадин и глутенин, като патогенезата на заболяването е свързана с глиадин. Той може да се класифицира според своята електрофоретична подвижност в 4 групи: α , β , δ и λ [52]. Фракцията, свързана с чревното заболяване, е от групата на α -глиадин и неговата имунореактивност се дължи на N-терминал. Локално или интрадермално приложение на глютен не е достатъчно, за да предизвика типичните лезии при ДХ, което показва, че развитието на това заболяване включва чревна експозиция на глютен. В допълнение към антителата, насочени точно срещу глиадин в чревната лигавица, може да се образуват и специфични антитела срещу автоантигени като трансглутаминази. Dieterich и сътр. ги описва за първи път през 1997 г., като предполага, че това е първичния автоантиген, разпознат от IgA при ГЕ и ДХ [53]. Семейството на трансглутаминазите се състои от девет различни вида протеини, експресирани в различни клетъчни типове. Два от тях са свързани с ДХ: тъканна трансглутаминаза (tTG) и епидермална трансглутаминаза (eTG) [18, 54]. TG е широко разпространена в човешкото тяло и е маркер за диагностиката на ГЕ. Много автори са показали, че ензимната активност на tTG може да бъде част от патогенезата на други болести като болестта на Хънтингтън, болестта на Алцхаймер [55]. Sardy и сътр. описват eTG през 2002 г [50]. Тя присъства в кератиноцитите и играе важна роля в изграждането и функционирането на роговия слой. Известна е още като трансглутаминаза 3, тя изпълнява функцията си чрез свързване на различните епидермални структурни протеини. При цьолиакията главният антиген е (tTG, TG2), докато при ДХ има все повече данни, че доминантният антиген е eTG (TG3). Двата протеина показват значителна прилика в ензимните си домени и се експресират в епидермиса.

Между tTG и eTG молекулите има 64% структурна хомология, която би обяснила появата на кръстосана реакция [18, 50]. Серумът от пациенти с ГЕ реагира срещу tTG и eTG, докато тези на пациенти с ДХ реагират главно срещу eTG. При нормални индивиди eTG се открива в повърхностните епидермални кератиноцити, а не по ДЕГ, където е основното място за отлагане на IgA. Цялостният патогенетичен механизъм на ДХ не е изяснен, но се проучват две основни хипотези: освобождаването на eTG от кератиноцитите в папиларната дерма, където тя се свързва с циркулиращи IgA антитела, или освобождаването на eTG от кератиноцитите в кръвния поток, където се образуват имунни комплекси с IgA и последващо отлагане на циркулиращи IgA-eTG комплекси в кожата [18]. Има съобщения за IgA нефропатия при пациенти с ДХ, което би потвърдило втората хипотеза. Проучване на Donaldson и сътр. показва, че при липса на IgA в дермата не се открива eTG, което благоприятства хипотезата за механизма на отлагане [56]. Marietta и сътр. демонстрират, че серумните нива на IgA анти-tTG и IgA анти-eTG зависят от чревната възпалителна активност, което предполага, че червата могат да бъдат мястото на образуване на тези автоантитела [57]. В същото проучване не се установява корелация на серумни нива на антителата със степента на чревна атрофия.

Секреторният IgA е димер, който се състои от две IgA вериги, свързани с J верига, като последната обикновено се формира от прикрепването на два IgA подкласа, наречени IgA1 и IgA2. Серумният IgA се състои главно от IgA1 [58]. IgA, депозиран върху кожата на индивиди с ДХ, е съставен предимно от IgA1, с минимални или неоткриваеми IgA2 отлагания. Документирано е, че IgA1 е преобладаващият имуноглобулин в стомашно-чревните секрети на пациенти с ДХ. Установено е също, че tTG може да доведе до деамидиране на глютенения пептид. Тези пептиди, в сравнение с недеамидираните, могат да индуцират локално активиране на Т лимфоцити, иницирайки хиперсензитивен отговор към глютен [48].

Появата на чревна непоносимост към глутена при генетично предразположени индивиди води до активирането на разположените в лигавицата CD4+ Т клетки [59]. Това се последва от стимулиране на В-лимфоцитите, които от своя страна започват да секретират антитела, насочени срещу α -глиадините и автоантигените. Тези антитела са предимно от IgA клас, но могат да се образуват и антитела от някои други класове

Възпалителният инфилтрат, съставен от неутрофили, откриващ се в кожните лезии на пациенти с ДХ, обикновено е разположен в папиларната дерма, там, където се срещат и отлаганията на IgA [59]. Наскоро бе установено, че в патогенезата на заболяването и най-вече в процесите на неутрофилна акумулация важна роля се изпълнява от IL-8, чиито серумни нива са повишени при пациентите с ДХ. Интестиналната активност, предизвикана от глутена при това заболяване е отговорна за производството на IL-8, като при пациенти, които нямат кожни лезии вследствие употребата на дапсон, но не се придържат към диетата, поддържат високи нива на IL-8. Следователно, безглутеновата диета също води до намаляване нивата на този интерлевкин [60].

Някои тригери при ДХ, като ултравиолетова (UV) В експозиция и травма, имат способността да индуцират производството на IL-8 и по този начин да предизвикат появата на кожни лезии [60]. Този интерлевкин е мощен активатор на неутрофилите, действащ чрез увеличаване експресията на CD11b и намаляване експресията на L-селектин от тези клетки и благоприятства тяхната диapedеза. IL-8 се експресира в тъканите с неутрофилна инфилтрация и инжектирането му в кожата води до натрупване на неутрофили.

Независимо от това, цялостната патогенеза на ДХ не може да се обясни единствено с повишените нива на IL-8. Проучвания с трансгенни мишки, които експресират IL-8 в кожата, откриват кожни неутрофилни инфилтрати без доказателства за патологични промени в тях [61].

Аналогично, трансгенните мишки, експресиращи IL-8 в червата, имат локално увеличение на неутрофилите, без данни за увреждане. Тези проучвания показват, че са необходими допълнителни локални фактори, за да се задейства производството на протеолитични ензими от неутрофилите.

Освен IL-8, се увеличава и производството на гранулоцит-макрофаг колонистимулиращ фактор (GM-CSF), особено от дендритните клетки на ДЕГ. Той индуцира експресията на IgA рецептори (CD89, CD71) от неутрофилите, които са разположени на местата на вече отолжения IgA [62]. Предполага се, че именно това е ключът за по-доброто разбиране на патофизиологията при ДХ. Причината за появата на лезиите в специфични области като лакти, колене и бедра, обаче, все още не е напълно изяснена, тъй като IgA отлаганията се срещат и на места, където няма лезии, което подчертава влиянието на локалните фактори.

J Li и сътр. показват повишена честота на свързаните с лигавицата инвариантни Т-клетки при ДХ, което предполага тяхната роля в патогенезата на заболяването [63]. Свързаните с лигавицата инвариантни Т-клетки (mucosal associated invariant T cells, MAIT) са нова подгрупа Т-клетки, преобладаващи в лигавичните тъкани. Тяхното присъствие в човешката кожа е установено наскоро. Сега е известно, че активираните клетки на MAIT са способни да произвеждат цитокините TNF- α , INF- γ и IL-17 и всички тези цитокини вече са били свързвани с ДХ [64–66]. Предишни проучвания обаче показват, че честотата на MAIT е намалена в кръвта и чревната lamina propria при пациенти с цъолиакция, вероятно без кожно засягане [67].

Неутрофилният инфилтрат в папиларна дерма е хистопатологично представен като микроабсцеси на Pénard и IgA отлаганията определят тяхното местоположение [62]. Образоването на везикуло-булозни лезии се дължи на производството на колагеназа и еластаза от неутрофилите и води до унищожаване на базалната мембрана. Местните кератиноцити и

макрофагите също започват да произвеждат важни ензими, като металопротеиназа колагеназа и стромелизин-1, които разрушават извънклетъчния матрикс. Последното вероятно допринася за образуването на булозни лезии при разграждане на компонентите на базалната мембрана, такива като колаген тип IV и VII и ламинин-1. Процесът, водещ до образуването на тези лезии, обикновено настъпва за период от 24 часа.

Проучванията на Airola и сътр. се стремят да идентифицират ролята на тези разрушаващи мембраната ензими в самостоятелно индуцирани лезии, използвайки 50% калиев йодид при пациенти с ДХ [68, 69]. В рамките на 12 часа, дори когато клиничните белези все още не са забележими, е възможно да се идентифицира производството на плазминоген активатор урокиназа от базалните кератиноцити. В рамките на 24 часа се идентифицира присъствието на колагеназа и стромелизин-1 в кератиноцитите, като тези ензими се образуват при стимулиране на урокиназата на плазминогенния активатор. По това време е било възможно да се документира разрушаването на ламинин-1 и колаген тип VII, които са съществени компоненти за целостта на базалната мембрана. Освен това, ламинин-5, компонент на закотвящите фибрили, отговорен за адхезията на кератиноцитите към основата, се открива в кератиноцитите в същия период, вероятно отразявайки местния регенеративен отговор.

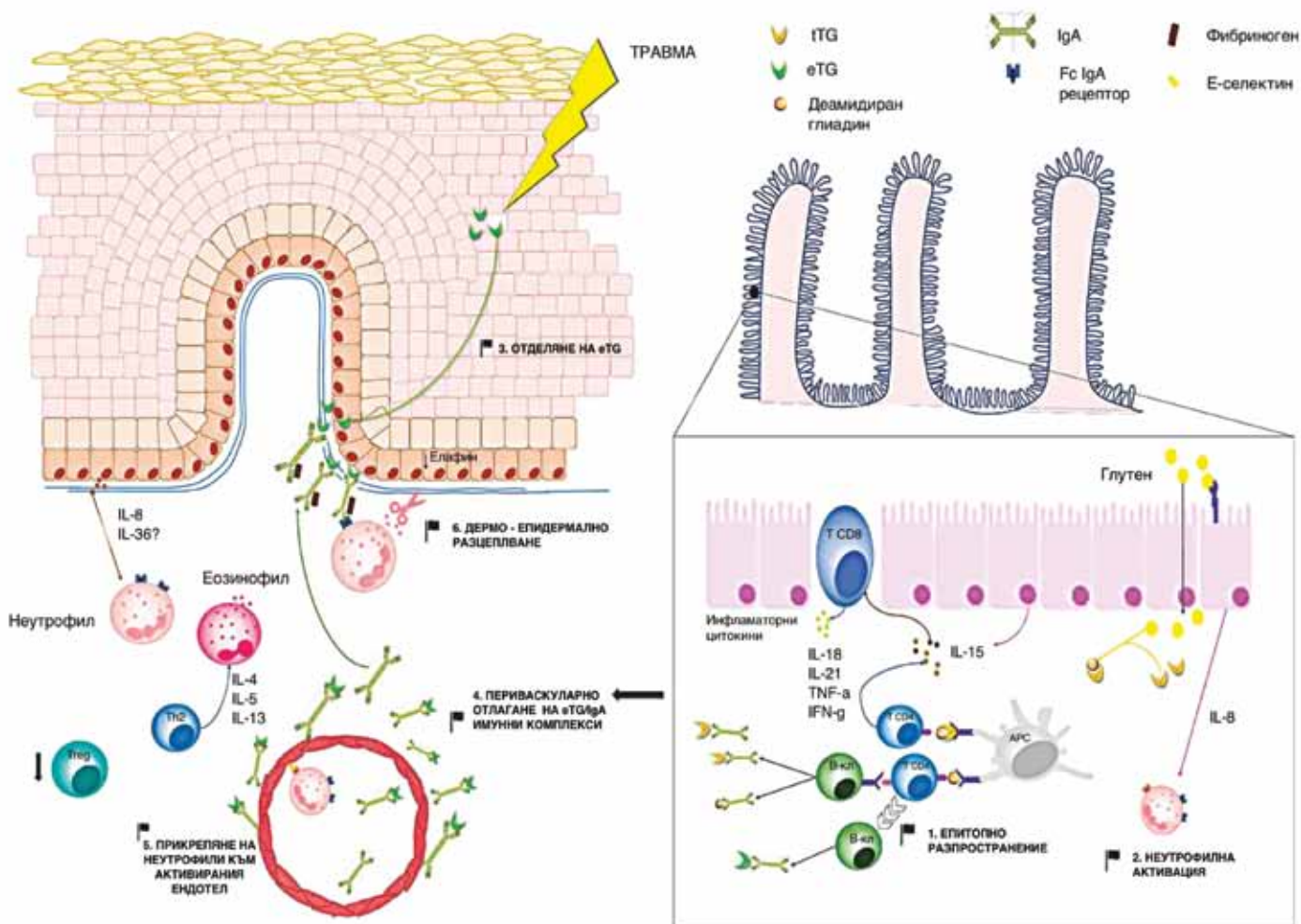
В областта на автоимунните кожни заболявания в момента нараства вниманието към ролята на регулаторните Т-клетки (Tregs) [70]. Tregs се характеризират с експресията на FOXP3, считан за най-специфичния маркер на тази клетъчна популация. Освен това, те са способни да произвеждат регулаторни цитокини като TGF- β и IL-10. Antiga и сътр. демонстрират значително намаляване на Tregs в кожните лезии на пациенти с ДХ в сравнение със здрави контроли [71]. Интерес представляват техните данни, че намалената честота на FOXP3+ Tregs е налице дори в периферната кръв, но не и в чревните лезии, което предполага, че намаляването на Tregs

може да се счита за орган-специфично. При ДХ редукцията на Tregs в кожата вероятно е причина за увреждане на супресивната активност, водещо до невъзможност възпалителния отговор да бъде контролиран и съответно до развитие на кожните лезии. Те установяват, че процентите на IL-10+ клетките сред CD4+ клетките са значително по-ниски в кожата при ДХ, отколкото при здрави контроли. Тъй като IL-10 е регулаторен цитокин, участващ в потискащата функция на Tregs и се експресира предимно от придобитите Tregs, неговият локален дефицит може да допринесе за увреждане на регулаторната активност при ДХ. В същото време, те не откриват никакви разлики в TGF-β+ клетките в сравнение със здравите контроли. Това вероятно зависи от ниската специфичност на TGF-β за Tregs. В действителност, TGF-β е не само регулаторен цитокин, но има и други функции и се произвежда и от други клетъчни типове, различни от Tregs, включително фибробласти. Вероятно този цитокин няма такова значение за патогенезата при ДХ. Авторите не откриват намаление на Tregs в дуоденални лезии на пациенти с ДХ, дори абсолютното число на FOXP3+ клетките е било по-високо, отколкото при здравите индивиди, и тяхното съотношение между CD4+ клетките е било подобно на това в контролната група. Едно от възможните обяснения за разликите в разпределението на Tregs между кожата и дуоденалните лезии може да е свързано с отсъствието на кожни хоуминг маркери и наличието на чревни такива за Tregs при пациенти с ДХ. Друга възможност е липсата на специфични Tregs за кожните антигени, участващи в патогенезата на лезиите (т.е. eTG-специфични Tregs) при пациенти с ДХ, докато са документирани глиадин-специфични Tregs в дуоденалната лигавица, поне при лекувани пациенти с ГЕ. Макар и увеличени, Tregs са недостатъчни за намаляване на възпалителните увреждания на дванадесетопръстника, вероятно поради функционално увреждане. Тези открития показват, че различни модели на имунния отговор са включени в различните таргетни органи при ДХ. По-

специално, редукция на Tregs може да играе основна роля в кожата. Това води до дефектна супресивна функция, неспособна да регулира възпалението, причинено от отлагането в кожата на анти-eTG IgA антитела, за които в момента се смята, че са основните ефектори за лезиите при ДХ. Обратно, не се откриват разлики по отношение на Tregs между пациенти с ДХ и пациенти с ГЕ в дванадесетопръстника, което предполага, че механизмите на чревните увреждания са сходни при двете заболявания.

В заключение, в основата на развитието на ДХ и ГЕ лежи свръхчувствителност към глутена, съдържащ се в зърнените храни, което води до образуването на IgA антитела срещу трансглутаминазни молекули [54]. При цьолиакията главният антиген е tTG (TG2) [17], докато при ДХ има все повече данни, че доминантният антиген е eTG (TG3) [18]. Двата протеина показват значителна прилика в ензимните си домени и се експресират в епидермиса, където eTG играе важна роля в изграждането и функционирането на роговия слой [72].

Цялостният патогенетичен механизъм на ДХ не е изяснен (Фигура 3), но се проучват две основни хипотези: освобождаването на eTG от кератиноцитите в папиларна дерма, където тя се свързва с циркулиращи IgA антитела, или отлагане на циркулиращи IgA-eTG комплекси в кожата [73, 74]. Какъвто и да е точният механизъм, следва активиране на комплемента и последваща неутрофилна инфилтрация в папиларна дерма. Като резултат настъпва ензимна либерация от неутрофилите и атакуване на базалномембранни компоненти, допринасящо за формирането на мехури.



Фигура 3. Патогенеза на ДХ.

Производството на IgA автоантитела срещу eTG възниква в червата, вероятно в резултат на феномен на епитопно разпространение (1), поради високата хомоложна последователност между тъканната TG, която е основен автоантиген при цьолиакия и eTG. Активирането на вродения имунитет в червата води до повишено освобождаване на IL-8, който е отговорен за първоначалното активиране на неутрофилите (2). Според една от теориите, увреждането на кератиноцитите при травма води до отделяне на eTG по дермато-епидермалната граница (3), където той се свързва с анти-eTG IgA. Алтернативна хипотеза предполага, че eTG/IgA комплексите съществуват като циркулиращи имунни комплекси, които могат да се отложат както по дермо-епидермалната граница (ДЕГ), така и около дермалните съдове (4). Сложното взаимодействие между възпалителните цитокини и активирането на фибриноген, стимулира адхезията на неутрофили към активирания ендотел (5) и миграция към дермалните папили. Там неутрофилите, които вероятно се свързват с IgA агрегати чрез Fc IgA рецептора, освобождават протеази, които накрая индуцират разцепването на ДЕГ (6). Успоредно с това, хиперактивирането на Th2 клетки активира еозинофилите, които

също си сътрудничат с неутрофилите за разцепването на ДЕГ. Намалването на експресията на Treg клетки благоприятства поддържането на провъзпалителна среда в кожата при ДХ.

Съкращения на фигурата: eTG = епидермална трансглутаминаза; tTG = тъканна трансглутаминаза; IL = интерлевкин; Th = Т хелперна клетка; Treg = регулаторна Т клетка; APC = антиген-презентираща клетка.

Адаптирана от Antiga et al, Dermatitis herpetiformis: novel perspectives. Front Immunol, 2019. [51]

2.4. Клинична картина

2.4.1. Кожно засягане

Дерматитис херпетиформис (ДХ) се проявява клинично със силно сърбяща полиморфна папуловезикуларна ерупция, засягаща кожата по екстензорните повърхности на тялото [75]. Основните лезии са еритемни папули, еритемо-едемни плаки и уртикоподобни лезии и на този фон, дребни напрегнати везикули (Фигура 4). Сърбежът и усещането за парене често са продроми на заболяването [20, 76–79]. Кожните лезии, които се появяват след това, обикновено са сгрупирани по „херпетиформен“ начин и склонност към симетрично разпространение, предимно по лактите, коленете, раменете, гърба и седалището. Херпетиформеното групиране на обривите е характерен, но незадължителен белег на болестта. Други рядко засегнати места са скалпа, тилната област и границата между окосмена и неокосмена част на главата. Поради техния сърбящ характер, първичните лезии често са “маскирани” от неспецифични промени, като екскориации, ерозии и крусти. Симптомът на Николски е отрицателен. Кожните лезии са склонни да преминават без образуване на белези, въпреки че може да настъпи поствъзпалителна хипер- или хипопигментация. При пациенти с по-тъмни типове кожа клиничната картина е подобна на тази, която се наблюдава при по-светлите [54]. При по-тежки случаи може да бъде засегнато лицето и капилицума. Много рядко се наблюдава лигавично ангажиране.



Фигура 4. Дерматитис херпетиформис (мулаж 215, ККВБ, МУ – София).

Акралната пурпура и петехиите са често срещани кожни прояви сред пациентите с ДХ и могат дори да са първоначалната проява на заболяването [75, 80–85]. Хеморагичните кожни лезии засягат предимно пръстите на ръцете и краката (дигитална пурпура). Тъй като пурпурните промени могат да бъдат малки и трудно забележими, се препоръчва да се извърши акрална дермоскопия по време на физикалния преглед.

По-рядко срещаните прояви на ДХ включват изолирано лицево засягане, предимно макулозен тип лезии, левкоцитоклазичен васкулитен вид, палмо-плантарна кератоза, хронична уртикария лезии, имитиращи *prurigo pigmentosa* [20, 86]. При деца диагнозата понякога е предизвикателство, тъй като клиничната картина може да бъде атипична и маскирана от съпътстващ атопичен дерматит [87]. Основните диференциални диагнози при деца са атопичен дерматит, скабиес,

уртикария и импетиго, докато екзема, други автоимунни заболявания (особено линейната IgA булозна дерматоза и булозен пемфигоид), нодуларно пруриго, уртикария и полиморфна еритема трябва да се разглеждат при възрастни [88].

2.4.2. Лигавично засягане

Засягане на оралната лигавица се наблюдава рядко при ДХ и може да бъде придружено от субективни оплаквания като сухота, болезненост или усещане за парене [54, 78]. При физикалния преглед е възможно да се регистрират везикули, ерозии или еритематозни макули по лигавицата на устната кухина или езика [54, 78, 79, 89, 90]. Пациентите с ДХ и Ц имат склонност към по-изразени орални промени, в сравнение с пациентите, които имат само ДХ [89].

Освен това, при пациенти с ДХ са описани някои зъбни аномалии. Представени са главно като дефекти на емайла при постоянните зъби както при деца, така и при възрастни [30, 54, 91–93]. Промени в цвета на зъбите и различни видове вдлъбнатини са най-често срещаните стоматологични находки при пациенти с ДХ.

2.4.3. Гастроинтестинални прояви

Гастроинтестиналните оплаквания могат да бъдат част от клиничния спектър на ДХ, въпреки че присъствието им е по-рядко, отколкото при ГЕ [54]. Класическото представяне при възрастни с цьолиакия е диария, която може да бъде съпроводена със загуба на тегло и малабсорбция [94]. Въпреки това, диарията е основният представящ симптом в по-малко от 50% от случаите през последното десетилетие. Най-често срещаните клинични симптоми днес са общо неразположение, диарични изхождания и

субклиничен или изявен железен дефицит. Може да се появи голямо разнообразие от други симптоми и скрининговите серологичните проучвания показват, че ГЕ често е напълно асимптоматична [94].

При ДХ увреждането на тънкото черво често клинично е асимптоматично, въпреки че хистологични аномалии се откриват при 75% от пациентите [95]. При малката част от пациенти с ДХ (15-20%), които развиват стомашно-чревни симптоми, се наблюдават стеаторея, поради нарушеното смилане на мазнините, преходна или хронична диария, запек, подуване на корема, спазми, болка, отслабване и бледост [88]. Съобщава се също за малабсорбция, дефицит на желязо и намалени темпове на растеж при деца. Независимо, че в някои случаи глютен-сензитивната ентеропатия може да има фрустно или безсимптомно протичане, тънкочревната биопсия доказва нейното присъствие. Като цяло, ниската честота на стомашно-чревните симптоми остава основната характеристика, която отличава ДХ от цьолиакия, докато фенотипно не се различават рязко по отношение на малабсорбцията.

2.5. Асоциирани заболявания

Освен с цьолиакията, ДХ често се асоциира с лимфопролиферативни заболявания, автоимунни заболявания на щитовидната жлеза, инсулинозависим захарен диабет, пернициозна анемия, мултиплена склероза, синдром на Сьогрен, ревматоиден артрит, витилиго и псориазис [96]. Голяма част от пациентите демонстрират свръхчувствителност към йодни препарати и халогенни елементи [97], докато тютюнопушенето може да облекчи клиничната симптоматика [98, 99]. Познаването на асоциираните заболявания и свързаните рискове е изключително важно за правилното проследяване на пациенти с ДХ.

Таблица 2. Заболявания, описани в асоциация с ДХ.

Стомашна хипохлорхидрия
Стомашна атрофия
Заболявания на щитовидната жлеза <ul style="list-style-type: none">○ Хипертиреоза○ Хипотиреоза○ Струма○ Тироиден карцином○ Автоимунен тиреоидит
Висцерални неоплазми <ul style="list-style-type: none">○ Стомашни лимфоми
Синдром на Даун
Инсулинозависим захарен диабет (тип I диабет)
Lupus erythematosus systematisatus
Ревматоиден полиартрит
Пернициозна анемия
Витилиго
Псориазис
Мултиплена склероза
Хроничен улцеро-хеморагичен колит
Syndroma Sjogren
Феномен на Raynaud
Тромбоцитопенична пурпура
Алоpecia ареата

Препоръчва се оценка на тежестта на подлежащата цьолиакия при пациенти с ДХ, както и скрининг за заболяване на щитовидната жлеза, злокачествени заболявания (лимфом и левкемия) и захарен диабет [100–102]. По отношение на риска от лимфом, се наблюдава видима разлика между ДХ и цьолиакия без ДХ. При ГЕ рискът от развитие на лимфом се ограничава до свързания с ентеропатията Т-клетъчен лимфом в тънките черва, докато В-клетъчните лимфоми преобладават при ДХ [103]. Заболявания, които се срещат по-често при пациенти с ДХ, са включени в Таблица 2 [100, 104–110].

Някога считана за детска болест, към момента се знае, че ГЕ се среща във всяка възраст [111]. Исторически малабсорбцията, проявяваща се със стеаторея и загуба на тегло, се смята за класическа проява, но съвременните проучвания в различни части на света показват, че по-голямата част от пациентите демонстрират атипични симптоми [112, 113]. Освен това, благодарение на повишаването на осведомеността, наличието на лесно достъпни серологични тестове и опростяването на диагностичните алгоритми през годините, понастоящем ГЕ се диагностицира и при високорискови групи с минимални или никакви симптоми [114]. ДХ е специфичната кожна проява при цьолиакия, поради което разпознаването и оценката на различните прояви на ГЕ е изключително важно.

Гастроинтестинални прояви

Класическата ГЕ се определя като ентеропатия, предизвикана от глутен, която има признаци и симптоми на малабсорбция [115]. Типичните симптоми включват хронична диария, стеаторея, абдоминално раздуване, коремна болка, както и лошо наддаване на тегло и загуба на тегло. Ако диагнозата се забави, децата могат да получат тежка малнутриция, изоставане в растежа и други последици от малабсорбцията, като анемия, остеопения/остеопороза или периферна невропатия [116]. Тежко

засегнатите кърмачета могат да имат „целиакална криза“ или „глиадинов шок“, рядко животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с тежка, експлозивна диария, раздуване на корема, хипотония, хипопротеинемия и тежки метаболитни нарушения [117]. В допълнение към класическите симптоми, описани по-горе, децата с ГЕ също могат да имат констипация [118]. Възрастни с ГЕ често се появяват със синдром на раздразнените черва (IBS) и мета-анализ показва 4.5-кратно увеличени коефициенти на ГЕ при пациенти с IBS в сравнение със здрави контроли [119].

Екстра-интестинални прояви

До 50% от новодиагностицираните пациенти първоначално са имали екстра-интестинални прояви и става все по-често пациентите да бъдат диагностицирани с атипична ГЕ, без да имат класическите симптоми [115].

Анемия

Анемията е налице при 12-69% от пациентите с ГЕ в европейските и северноамериканските страни и при 85-90% от пациентите в страни с ниски и средни доходи, като например Индия [120]. Най-често това е желязодефицитна анемия, но може да се появи и макроцитна анемия, поради дефицит на В12 и фолиева киселина [121]. При приблизително 5-10% от пациентите, е установено, че причината за тяхната хронична анемия е ГЕ [122]. Въпреки това, анемията е много по-често срещана в страните с по-ниски доходи, отколкото в страните с висок доход и невинаги е възможно да се изследва всеки пациент с необяснима анемия за ГЕ. Проучване в Индия показва, че начало в по-младата възраст, по-голямата продължителност на анемията и наличието на диария са били установени като независими предиктори за ГЕ при пациенти с анемия, което дава основание за провеждането на скрининг [122]. В допълнение, пациентите с анемия, неповлияващи се от желязо-заместителната терапия, също следва

да бъдат скринирани [120, 122]. Проучванията показват, че пациентите с анемия, страдащи от ГЕ, имат по-тежко протичане на заболяването, от тези без анемия и затова е необходимо да се диагностицират пациенти с ГЕ в по-ранен стадий [123].

Чернодробно засягане

Спектърът на чернодробно засягане при ГЕ варира от леко повишаване на чернодробните ензими до цироза [120]. Повишени серумни трансаминази са докладвани при 24–54% от пациентите с ГЕ [124], а 6–9% от възрастните с нарушения в чернодробна функция без ясна етиология могат да имат неприявена ГЕ [116, 125]. По-голямата част от тези пациенти отговарят на безглутеновата диета с нормализиране на трансаминазите в рамките на 6-12 месеца [124]. ГЕ обаче може да съществува съвместно с редица автоимунни заболявания на черния дроб, като автоимунен хепатит, първична билиарна цироза и първичен склерозиращ холангит, изискващи специфично лечение в допълнение към безглутеновата диета [124]. Установено е, че ГЕ е поне два пъти по-честа при пациенти с цироза, в сравнение с общата популация, докато цирозата се проявява при малка част от пациентите с ГЕ [126, 127].

Костни и метаболитни нарушения

Честотата на остеопения и остеопороза по време на диагностицирането на ГЕ варира от 38% до 72% при възрастни [120]. По подобен начин в едно проспективно проучване е установено, че до 30% от децата и юношите с ГЕ имат костна плътност (BMD) под 2.5-ия перцентил на нормалната популация по време на диагнозата [128]. Други проучвания обаче показват до 3.4% от новодиагностицираните пациенти имат ниска BMD [129]. Систематичен преглед, който обединява 20 995 пациенти с ГЕ, показва, че пациентите с ГЕ имат 43% по-висок риск от фрактури,

отколкото пациентите без ГЕ [130]. Въпреки че безглутеновата диета често води до нормализиране на BMD при деца, BMD остава необичайно ниска при 9-47% от възрастните пациенти с ГЕ на диета [120]. При мнозинството от възрастните пациенти с ГЕ, насоките за скрининг на остеопорозата не се следват рутинно, но когато са направени, често се стига до терапевтична намеса [131].

Ендокринни прояви

ГЕ все повече се признава за една от най-честите причини за нисък ръст при децата [120]. Честотата ѝ при деца с нисък ръст варира от 4% до 15% [120, 132] и е дори по-висока при деца с идиопатичен нисък ръст (21.0–48.7%) [120]. Скоростта на растеж при деца с ГЕ с нисък ръст често се подобрява при безглутенова диета и се съобщава за пълно израстване на височина, ако ГЕ се диагностицира рано [133].

Други ендокринни заболявания, като захарен диабет тип I (ИЗЗД) и автоимунни тироидни разстройства също имат повишена честота при ГЕ. Мета-анализите показват обща честота на биопсично потвърдената ГЕ при 6% от пациентите с ИЗЗД и 1.6% от тези с тироидна патология [134, 135]. Децата с ГЕ и ИЗЗД имат значително по-ниско телесно тегло и височина, отколкото тези само с ИЗЗД [136]. Данните за гликемичния контрол при пациенти с ГЕ и ИЗЗД са неубедителни, но някои проучвания показват, че той е по-лош при пациенти с ИЗЗД и новодиагностицирана ГЕ, в сравнение с тези, които имат само ИЗЗД [136]. Възможно е също така да има връзка между честите епизоди на симптоматична хипогликемия и ГЕ, може би поради интерференция с абсорбцията на въглехидрати при пациенти с ГЕ. Многобройни проучвания оценяват ефекта на безглутеновата диета върху метаболитния контрол и увеличаването на теглото, но засега данните са неубедителни. Някои проучвания съобщават за по-добър метаболитен контрол с безглутенова диета при пациенти с ГЕ и ИЗЗД, други проучвания

не показват никаква промяна в нивата на гликирания хемоглобин A1c (HbA1c) след диетата, а някои проучвания дори сочат по-лош гликемичен контрол при спазване на безглутенова диета, поради факта, че много безглутенови продукти имат висок гликемичен индекс. Някои проучвания показват значително наваксване в растежа и височината на пациенти на диета, докато други проучвания не показват значителна разлика в теглото или височината на пациенти с ГЕ и ИЗЗД преди и след започване на безглутенова диета [136].

Гинекологични прояви

Безплодието е едно от най-често срещаните гинекологични прояви на ГЕ и е доказано, че безплодните жени имат 3.5-кратно повишен риск за подлежаща ГЕ в сравнение с общата популация [137]. Няколко проучвания също предполагат връзка между майчината ГЕ и неблагоприятните резултати от бременността, като например повтарящи се аборти, интраутеринна ретардация, ниско тегло при раждането и преждевременно раждане [138].

Дерматологични прояви

Херпетиформният дерматит (ДХ) представлява кожната форма на ГЕ. Други кожно-лигавични прояви, свързани с ГЕ, включват псориазис, уртикария, алопеция ареата, рецидивиращи афти, глосит и ангуларен хейлит [139].

Неврологични прояви

Неврологичните прояви на ГЕ включват периферна невропатия, церебеларна атаксия и глутенова енцефалопатия [120]. Глутеновата атаксия се дефинира като присъствие на идиопатична спорадична атаксия, свързана с положителни анти-глиадинови антитела (AGA) (IgG или IgA или и двете)

с или без ентеропатия при дуоденални биопсии, която отговаря на безглутенова диета [115]. Глутеновата енцефалопатия се дефинира като свързано с глутена нарушение, представящо се с главоболие и промени в бялото мозъчно вещество при ЯМР [140].

Асоциации на заболяванията и рискови групи

В допълнение към ИЗЗД и автоимунните тиреоидни нарушения, редица други заболявания са свързани с ГЕ. В едно проучване на 233 пациенти с ГЕ, при 14.2% е установено наличието на едно или повече свързани автоимунни заболявания, като ювенилен хроничен артрит [127]. ГЕ е 10-20 пъти по-често при пациенти с дефицит на IgA, отколкото в общата популация [141]. ГЕ също се среща по-често от очакваното при деца със синдром на Търнър, синдром на Уилямс и синдром на Даун [116, 118]. Поради генетичната чувствителност, роднините от първа линия и роднините от втора линия са изложени на по-голям риск от развитие на ГЕ, отколкото общото население [31]. Обобщавайки данните от наличната литература, Singh и сътр. показват, че разпространението на биопсично доказана ГЕ е 7.5% при тези от първа линия и 2.3% при тези от втора [31]. Препоръките са различни за това как да се тестват асимптоматични индивиди със силна фамилна анамнеза за ГЕ или наличието на свързано генетично заболяване, но обикновено включват някакъв вид тестване през предварително определени интервали [116, 118, 142].

2.6. Диагноза

Диагнозата при ДХ се изгражда върху съвкупността от клиничните, хистологични и имунологични данни, като решаващо диагностично значение имат резултатите от ДИФ, доказващи имунните отлагания в

кожата [143]. Допълнително диагностично значение имат серологичните тестове за доказване на ЕМА, anti-eTG и anti-tTG антитела.

2.6.1. Хистопатология

Съвременната концепция за ДХ датира от усилията на Civatte през 1943 г. да съпостави симетричните херпетични клинични характеристики с характерни възпалителни промени в дермалните папили [4, 144]. По-късните изследвания през 1950-те и 1960-те документират прогресията на светлинно-микроскопските промени в лезиите с различна продължителност и ултраструктурните детайли на ранното образуване на везикули във връзка с ДЕГ [145, 146].

В края на 60-те и 70-те години се наблюдава прилагането на нови имунопатологични техники, които допълнително разграничават ДХ от други булозни нарушения. Cormane демонстрира наличието на гранулирани отлагания на имуноглобулини във върховете на дермалните папили [145]. Van der Meer показва, че тези отлагания са съставени от IgA [9]. Имуноелектронна микроскопия в крайна сметка разкрива, че имуноглобулинът е отложен заедно със снопчета микрофибрили и закотвящите фибрили на папиларната дерма.

В ранните лезии (с давност по-малко от 24 часа) се наблюдават разпръснати еозинофили и неутрофили в съседство с надпапиларния базален епидермален слой на върха на дермалните папили [144]. Най-ранните микровезикуларни промени се извършват под надпапиларната пластина. Неутрофилните клетъчни остатъци и фибрина впоследствие се събират в дефекта. Последващото разширяване на микровезикула се осъществява по протежение на съседната мрежа. Често няколко съседни дермални папили могат да показват почти идентични хистологични промени. Накрая, на 24-я до 48-я час, конфлуентните субепидермални були

могат да се развият от множество съседни папиларни дермални микровезикули. В този момент микроскопичният вид става по-малко типичен и се слива с други субепидермални булозни процеси.

В кухината на булата, образувана от сливащи се папили, могат да се наблюдават еозинофилни и неутрофилни възпалителни клетъчни остатъци, свързани със серозна течност, фибрин и акантолитични базални кератиноцити [144]. Прилежащият епителен покрив при интактни мехури може да покаже вторични исхемични автолитични промени. По-често, поради интензивния сърбеж при заболяването, по-старите лезии показват микроскопични промени, отразяващи ексориации, както и образуването на импетигинизирана серозна круста. При по-стари лезии, дискретни субепидермални сливащи були с интактни надвиснали епидермиси са доста редки.

Възпалителното участие на повърхностния съдов плексус се наблюдава по-често при лезии, по-стари от 24 часа [144]. Вижда се повърхностен периваскуларно-лимфоцитен инфилтрат с еозинофили. Може да се наблюдава оток на ендотелните клетки, но не се наблюдава фибриноидна некроза, характерна за имунокомплексно-медираните васкулити на малките съдове.

При интактните були, по-стари от 72 до 96 часа, може да се наблюдава епителна регенерация от подлежащ или съседен епител [6]. Получената "супрабазиларна" или "интраепидермална" булозна структура е често срещана, потенциално подвеждащ артефакт на базалната регенерация при много субепидермални булозни разстройства. По-старите лезии могат също да покажат пост-инфламаторно натрупване на меланофаги в папиларната дерма, представяйки се клинично с хипер- или хипопигментация [147–149].

Фокалното папиларно натрупване на неутрофили и еозинофили при ранни лезии е находка, която може да разграничи ранен ДХ от линейна IgA дерматоза [144]. Въпреки че диагностичната полезност на такава

хистологично разграничаване е под въпрос, с оглед прилагането на директна имунофлуоресценция, морфометричните проучвания предполагат малко по-различен модел на натрупване на неутрофили по протежението на базалната мрежа при линейната IgA дерматоза. Разширяването на микровезикула от папиларния връх по съседната ретикуларна мрежа е много характерно. Аднексиалният епител не участва в прогресията на везикулите. Характерните хистологични промени, за съжаление, липсват при 20 до 40% от биопсичните проби. Преобладава заличаващият ефект на сърбежа и ексориациите [150].

В близкото миналото съществуват противоречия по отношение на възможна васкулитна диатеза в дермо-папиларната съдова мрежа [144]. Видимите левкоцитопластични остатъци и стромален фибрин, наблюдавани в микроабсцесите, се разглеждат най-добре като резултат от автолизата на неутрофилите, а не като проявление на първичен съдов васкулит.

В персистиращите були, цитологичните свойства на акантолитичните кератиноцити в кухината на булата и непокътнатия епидермален покрив на булата, са характерни за пасивната исхемична автолиза, вследствие механичното разделяне и налягането на булата [144, 150]. Видимо повишената епителна еозинофилия не е толкова интензивна, както при първичните дискератотични булозни ерупции, включително инконтиненция пигменти и цитотоксични лекарствени ерупции. Освен това, разпределението на тези промени е еднакво, а не разпокъсано. Епидермалната коагулативна некроза и пикнотична ядрена дегенерация, характерни за некротизиращите булозни ерупции, като еритема мултиформе и булозен лупус еритематозус, също не се наблюдават при ДХ.

При ДХ електронномикроскопските промени наподобяват тези, наблюдавани при възпалителната була на булозния пемфигоид [151]. Биопсиите от ранни лезии показват изразена инфилтрация на неутрофили в

дермалните папили и фокални малки прекъсвания в големи части на базалната мембрана. Тъй като процесът на образуване на були продължава, базалната мембрана се разпада и в крайна сметка изчезва напълно в образувани мехури. Фибрин и други аморфни протеинови остатъци се наблюдават в дермалните папили, където те често са прикрепени към дермалната страна на базалната мембрана. При биопсии на късни лезии, базалната ламина или ламина денза липсват в много части на базалната мембрана. В съседната кожа, обграждаща мехура, базалните клетки могат да покажат цитолиза. Преобладаването на неутрофили и по-ранното появяване на фибрин и други аморфни протеини при ДХ са характеристики, които служат за разграничаване на това заболяване от булозния пемфигоид [152, 153].

При имуно-електронна микроскопия, гранулираните имунореактиви пропускат базалната ламина и се натрупват под *lamina densa* и областта на закотвящите фибрили [154–156]. По-рядко тези отлагания могат да бъдат тясно свързани с микрофибриларните снопчета на еластичните влакна. Линеарни отлагания се наблюдават или в *lamina lucida* или под *lamina densa*, където са специално разположени закотвящите фибрили. В първия, тези отлагания се увеличават на място, идентично с отлаганията при булозен пемфигоид. В някои случаи линейни отлагания се наблюдават в двете места. Такива случаи могат да отразяват линейна IgA булозна дерматоза или редки линейни IgA варианти на ДХ.

Типичната хистопатологична находка от лезионална кожа при пациенти с ДХ се състои от субепидермални везикули, свързани с натрупването на неутрофили по върха на папилите [76, 78]. Понякога във възпалителния инфилтрат могат да бъдат намерени еозинофили, което затруднява диференциалната диагноза с булозен пемфигоид [157]. Хистопатологичната находка при ДХ не е достатъчна за поставяне на диагноза, тъй като и други булозни заболявания, включително линейната

IgA дерматоза, придобитата булозна епидермолиза и други, могат да имат подобна находка [76, 78]. Освен това, Warren и Cockerell показват, че хистологичната картина е неспецифична в приблизително 35%-40% от случаите, изразяваща се само в периваскуларен лимфоцитен инфилтрат и минимално възпаление в дермалните папили [158]. Поради тази причина, за поставяне на диагнозата е необходимо да се извършва хистологично изследване в комбинация с директна имунофлуоресценция (ДИФ) от перилезионална кожа, което представлява златен стандарт за диагностициране на ДХ [76].

2.6.2. Директна имунофлуоресценция

Директната имунофлуоресценция (ДИФ) е задължителна за точната диагноза на имуно-медираните кожни нарушения и помага за тяхното класифициране. Когато клиничните прояви и хистопатологията са неубедителни, диагнозата често може да се направи въз основа само на резултатите от ДИФ. Комбинацията от клинична картина, хистопатология и ДИФ обикновено дава най-добри резултати.

През 1969 г. van der Meeg за първи път съобщава за наличието на грануларни отлагания на IgA, комплемент и по-рядко IgG в дермално-епидермалната граница и на върха на дермалните папили в перилезионална непроменена кожа при пациенти с ДХ [9]. По-късно, Seah и Fry [159] откриват IgM и IgG в допълнение към IgA в същите места. Тези описания биват допълнени от Preisz и сътр. [160], които съобщават за депозитите на IgA и, по-рядко, IgM в стените на кожните кръвоносни съдове при пациенти с ДХ. Припокриването и колокализацията на IgA и eTG в дермата, включително в съдовите стени, са описани съответно от Donaldson и сътр. и Preisz и сътр. [160, 56].

В рутинната оценка на ДИФ при пациенти с ДХ, освен находките в ДЕГ и папиларна дерма, често се откриват отлагания на имуноглобулини и комплемент в съдови, дермални и аднексиални структури [161]. Типична находка и основен диагностичен критерий за ДХ е наличието на грануларни отлагания на IgA на върха на дермалните папили и грануларни отлагания на IgA по дермо-епидермалната граница (ДЕГ), установени чрез ДИФ върху перилезионелна непроменена кожа. Нерядко, успоредно се наблюдават грануларни отлагания на фибриноген, С3, С1q, а също и дискретен грануларен IgG и/или IgM. В някои случаи, имунореактантите се откриват като банд по протежение на цялата ДЕГ, бидейки по-кондензирани на върха на дермалните папили. Чрез имуноелектронна микроскопия IgA-отлаганията се визуализират в зоната под lamina densa, върху еластичните фибрили, но ултраструктурното ниво на формиране на мехурната кухина е в lamina lucida, което вероятно се дължи на деградация на последната от неутрофилните лизозомни ензими.

Наблюдават се грануларни и/или фибриларни отлагания на IgA в дермалните папили [161]. Повечето автори предполагат, че фибриларното отлагането в папиларната дерма се свързва с атипични клинични особености на ДХ, като псориазиформени и уртикариални ерупции и лезии, предполагащи булезен пемфигоид, линейна IgA булозна дерматоза, еритема мултиформе и нодуларен васкулит [24, 162–164]. В японските проучвания, при пациенти с фибриларния модел, предилекционните места на ДХ са били пощадени, показвайки по-генерализирано засягане на тялото и крайниците. Липсата на глютен-чувствителна ентеропатия и липсата на антитранслутаминазни или антиендомизиумни антитела предполагат, че този модел може да бъде отделен клиничен подтип на заболяването [24, 162].

Що се отнася до отлаганията в съдовите стени, Preisz и сътр. [160] откриват IgA при 53.4% от изследваните пациенти, докато при 14.6% от

пациентите те откриват самостоятелно IgM или комбинация с IgA и C3. Процентите на IgA, открити в това проучване, са по-ниски: 45.8% в папиларната дерма и 13.8% в ретикуларната дерма. eTG се счита за доминиращ автоантиген при ДХ [18], и колокализацията на IgA и eTG в стените на съдовете предполага, че и при ДХ има циркулиращи имунни комплекси [56, 160]. Още повече, че Hall and Euge [165] откриват имунни комплекси в отсъствието на IgA ревматоиден фактор. Фактът, че левкоцитопластичният васкулит е докладван като съпътстваща проява в някои случаи на ДХ [166], подкрепя хипотезата, че имунните комплекси могат да играят роля в развитието на кожните лезии. Описано е и развитието на *erythema elevatum et diutinum* - форма на кожен васкулит, при ДХ [167]. Въпреки това, според Preisz и сътр. [160] все още не е ясно как IgA, C3 и eTG отлганията се намесват в патологичния процес на кожни симптоми при ДХ. Интересно е наличието на фибриноген по ДЕГ и в стените на съдовете. Присъствието му подкрепят хипотезата на Cox и Friedmann [168], че активен фактор на кръвосъсирването, откриващ се в серуми на пациенти с ДХ, може да инициира образуването на лезиите. Необходими са допълнителни проучвания, за да се разбере и изясни ролята на всички тези имунни реагенти, откривани при ДИФ.

Наличието на IgA около прилежащите структури вероятно се обяснява с приликата между структурите на папиларната и адвентициалната дерма. Интересно е, че van der Meer описва флуоресценцията около космените фоликули с IgA в ранен доклад [9], но в по-късни доклади не е проследено това наблюдение. В публикация Lehman и Samillero [169] подчертават значението на находките при ДИФ около космените фоликули и потните жлези при имунобулозни заболявания. Тези автори предполагат, че изследването на околните структури би могло да е от полза при диагностиката тези заболявания. Те посочват, че имунофлуоресцентните находки, свързани с кожните анексиални

структури, могат да повишат диагностичната чувствителност при пемфигус, пемфигоид и лупус еритематозус [169]. Авторите съобщават, че биопсиите при ДХ имат диагностична чувствителност от 16.7% за присъствието на IgA около фоликулосебацейната единица и 0% около потните жлези. Тези данни контрастират с резултатите, получени от Barnadas, при които IgA отлагания се наблюдават около космените фоликули и потните жлези, съответно при 43.4% и 25.3% от всички биопсии.

Thibault и сътр. [170] съобщават за експресията на eTG в кортекса и кутикулата на човешки терминални космени фоликули, без да засягат вътрешната и външната обвивка на корена, които вероятно участват в скелето на косъма [171]. Preisz и сътр. [160] описват колокализацията на IgA и eTG в папиларната дерма. Би било интересно да се установи дали по подобен начин eTG може да бъде колокализирана с IgA около космените фоликули и потните жлези.

Резултатите от тези проучвания подчертават значението на ДИФ за поставянето на диагнозата при ДХ: възможно е да се диагностицира ДХ чрез ДИФ, дори когато не е направена хистопатологична оценка. Добре известно е, че при много пациенти с ДХ не е възможно да се вземе биопсия от ранна кожна лезия, поради преобладаването на ексориации или белези в този период. Fuertes и сътр. [172] наблюдават неспецифични биопсии при 20 от 33 пациенти (60.6%) с добре установена диагноза ДХ.

Наблюдават се и фалшиво отрицателни резултати и причините могат да бъдат най-различни: биопсия от незасегната кожа, биопсия от област, която никога не е била засегната, пациентът да е бил на продължителна безглутенова диета, сърбящите папуло-везикуларни ерупции при ДХ изчезват бързо.

2.6.3. Серология

Трансглутаминази

През 1997 г. Dieterich и сътр. за първи път описват трансглутаминазите като автоантиген, разпознат от антителата от клас IgA при GE и ДХ [17, 53, 173]. На този етап е известно, че семейството на трансглутаминазите се състои от поне девет различни вида протеини, експресирани в различни клетъчни видове. Два от тях са от значение за ДХ: (tTG) и (eTG). TTG е широко-разпространен в човешкото тяло, поради което се счита за допълващ маркер в диагностиката на GE и ДХ. Различни автори демонстрират, че ензимната активност на tTG може да бъде част от патогенезата на няколко заболявания като болестта на Хънтингтън, болестта на Алцхаймер и GE [55, 174, 175].

През 2002 г. Sardy и сътр. за първи път описват eTG [18]. Той присъства в кератиноцитите и поддържането на целостта на роговия слой е сред важните му функции.

TTG е основният антиген за формирането на антитела при GE, докато eTG е антигенът на ДХ [18, 57, 73, 74]. Anti-tTG антителата могат чрез кръстосана реакция да разпознават eTG, което води до появата на отлагания на IgA в кожата. Между tTG и eTG молекулите има над 60% структурна хомология, което би обяснило появата на подобна кръстосана реакция. Серумът от пациенти с GE реагира срещу tTG и eTG, докато тези на пациенти с ДХ реагират основно срещу eTG.

Ендомизиумни антитела (EMA)

Откриването на EMA се основава на индиректно имунофлуоресцентно изследване върху маймунски хранопровод. Тестът за EMA показва специфичност, близка до 100%, но с варираща чувствителност при диагностициране на ДХ [53, 100, 176, 177]. EMA

обикновено липсват при пациенти на безглутенова диета, поради което представлява полезен маркер за комплайънс на пациентите [77, 78]. Тъй като методът е по-скъп, отнема повече време и зависи от оператора, тестове за ЕМА се препоръчва да се извършват при несигурна диагноза [178].

Anti-DGP антитела

При пациентите с ГЕ, anti-DGP антителата са с по-ниска чувствителност и специфичност, в сравнение с anti-tTG и ЕМА [179, 180]. В литературата има изолирани съобщения за анти-DGP антитела, показващи сравними резултати с тези на anti-tTG [181–183]. Следователно, в клиничната практика анти-DGP антителата трябва да бъдат изследвани предимно при съмнителни случаи.

Други антитела

Други антитела, които понастоящем се изследват като маркери за ГЕ и/или ДХ, са анти-неоепитопните tTG антитела [183] и анти-GAF3X антителата [184]. Въпреки че те могат да служат като маркери за ДХ, са нужни допълнителни проучвания, за да се потвърди тяхната полезност като средство за диагностициране на заболяването. Известните от миналото IgA-антиглиадинови и IgA-антиретикулинови антитела понастоящем имат ограничено диагностично приложение, тъй като не са достатъчно специфични за заболяването.

2.6.4. HLA типизиране

Поради асоциацията с цьолиакия, определянето на HLA хаплотиповете като основен генетичен рисков фактор, може да бъде показано за диагностициране на ДН при определени клинични констелации [88]. Най-важният генетичен рисков фактор за ГЕ е наличието на HLA-DQ

хетеродимери DQ2.5 (кодирани от алели A1 * 0501 и B1 * 0201 в цис, DQ2.2 (A1*0201 и B1*0202) / DQ7 (A1*0505 и B1*0301), известни също като DQ2 в транс) и DQ8 (кодирани от алели A1*0301 и B1*0302) [185–187]. Наличието на HLA-DQ2 (~95%) и HLA-DQ8 (~5%) осигурява чувствителност близо 100% за цьолиакия и свързания с нея ДХ с много висока отрицателна прогностична стойност (> 99%) за заболяването [188]. По този начин, при пациент, който не е носител на съответните алели, свързани с болестта, ГЕ на практика може да се изключи. В проспективно проучване с голяма група от пациенти с ГЕ е показано, че добавянето на HLA-DQ типизиране към серологични изследвания, включително откриване на автоантитела срещу трансглутаминазата и ендомизиума, не подобрява точността на диагнозата в сравнение с използването само на серологичните тестове [188]. Тъй като HLA-DQ2 присъства в до 30% при кавказката популация, типизирането на HLA-DQ2 има доста ниска положителна прогностична стойност – около 12% [188]. Следователно, в съответствие с настоящите ръководства за диагностика на цьолиакия и ДХ [88, 118, 142, 189, 190], HLA-DQ2/DQ8 типизирането не трябва да се използва рутинно при диагностицирането на ДХ. Независимо от това, HLA-DQ2/DQ8 типизирането трябва да се използва като продължение на основния диагностичен алгоритъм при ДХ за ефективно изключване на заболяването при определени клинични случаи.

Последни наблюдения показват, че DQ9 също представлява риск при малък брой пациенти [191]. Като потвърждение, при японци DR4 или DR9 (свързани съответно с DQ8 и DQ9) са описани в 13/14 случаи на ДХ с грануларно отлагане на IgA в кожата [162].

2.6.5. Тънкочревна биопсия

Както при ГЕ, така и пациентите с ДХ показват чревно засягане, което в повечето случаи може да бъде хистологично документирано. Характеризира се с частична до тотална вилозна атрофия, удължени крипти, намалено съотношение вила/крипта, повишен митотичен индекс в криптите, повишена плътност на IELs, повишен IEL митотичен индекс, инфилтрация на плазматични клетки, лимфоцити, мастоцити и еозинофили и базофили в ламина проприя [118]. Въпреки това, като цяло, хистопатологичните промени, открити при пациенти с ДХ, са по-леко изразени от тези при ГЕ.

Според класификацията на Marsh, модифицирана от Oberhuber и сътр. [192], чревните увреждания при пациенти с ГЕ могат да бъдат разделени на различни степени, вариращи от нормалната лигавица до вилозна атрофия (Marsh III).

Тъй като ДХ може да се възприема като ГЕ на кожата, при пациент с доказана диагноза ДХ дуоденалната биопсия вече не е необходима за потвърждаване на диагнозата, както е посочено в последните ръководства [118]. Въпреки това, при съмнителни случаи на ДХ (напр. с атипични клинични или имунопатологични характеристики), всички изследвания, които са необходими за поставяне на диагноза на ГЕ, включително и дуоденална биопсия, следва да бъдат извършени [20]. Освен това, при съмнение за стомашно-чревни усложнения, включително лимфом, е наложително да се извърши дуоденална биопсия.

2.6.6. Диференциална диагноза

Заболяването трябва да бъде отдиференцирано от редица други пруригинозни дерматози: при деца, на преден план са атопичен дерматит, scabies, strophulus, impetigo, докато при възрастни диференциалната диагноза включва всички субепидермални булозни дерматози, pemphigus herpetiformis, везикуло-булозен SLE, както и prurigo/neurodermitis, eczema, инсектни дерматити, уртикария и сърбящи медикаментозни токсидермии [54, 143, 193, 194]. В Таблица 3 са изброени най-важните заболявания в диференциално диагностичен план. Познаването на диференциалната диагноза при ДХ е от изключително важно значение за своевременното поставяне на диагнозата.

Таблица 3. Диференциална диагноза при ДХ.

АИБД	Други дерматози
<ul style="list-style-type: none">• linear IgA dermatosis• bullous pemphigoid• anti-laminin γ1 pemphigoid• epidermolysis bullosa acquisita• bullous lupus erythematosus• pemphigus herpetiformis• IgA pemphigus	<ul style="list-style-type: none">• атопичен дерматит и други видове екземи• множествен фоликулит• нодуларно или подостро пруриго• скабиес• „никел скабиес“

2.7. Терапия

Преди още Costello да опише ефективността на сулфапиридин при ДХ [12], през 1933 г. българският дерматолог проф. Любен Попов описва терапевтичния ефект на трипаново синьо върху кожните лезии [195]. Съвременните разбирания са, че ДХ е специфичната кожна проява на ГЕ [20]. Следователно, доживотната безглутенова диета би била първата терапевтична възможност. През първия месец след поставянето на диагнозата, или при фазите на обостряне, безглутеновата диета не би била достатъчна за контролиране на симптомите. Тогава биха могли да се включат временно медикаменти като дапсон, сулфони или стероиди.

Безглутенова диета

Стриктната безглутенова диета е основа за лечението на ДХ/ГЕ. Допустимото ниво на глутен е < 20 ppm (без глутен); в някои страни, обаче, са разрешени продукти с < 100 ppm (много ниско съдържание на глутен) [196]. Безглутенова диета е в състояние да повлияе както стомашно-чревните, така и кожните прояви, както и да предотврати развитието на лимфоми и други заболявания, свързани с глутеновата ентеропатия и малабсорбцията. Безглутенова диета облекчава стомашно-чревните симптоми за средно 3–6 месеца, докато пълното преминаване на кожните лезии отнема средно период от 1–2 години на безглутенова диета. Кожната симптоматика неизменно се появява в рамките на 12 седмици след повторното въвеждане на глутен. IgA антителата могат да изчезнат от ДЕГ след дългогодишна строга безглутенова диета [36, 197–200].

Глутенът присъства в зърнените видове от род *Triticaceae*, което включва пшеница, ръж и ечемик [198]. Въпреки че в миналото в основата на безглутенова диета е било избягването на всички съдържащи глутен зърнени храни, включително ечемик, ръж, овес и пшеница (*Barley*, *Rye*,

Oats, Wheat; BROW), напоследък някои автори съобщават, че овес, принадлежащ към род *Avena*, може безопасно да се консумира от пациенти с цьолиакия [201–203]. Независимо от това, само чист овес, неконтаминиран с пшеница, ечемик, или ръж (какъвто е случаят с по-голямата част от овеса в търговската мрежа) може да се консумира безопасно.

Както е разгледано от Nischenhuber и сътр. [204], редица проучвания показват, че диета, включваща индустриално пречистени безглутенови пшенични нишестени брашна, е безопасна за пациенти с ДХ/ГЕ, като се наблюдава нормализиране на тънкочревната лигавица, която остава дълготрайно морфологично нормална [203].

След проследяване на 133 пациенти с ДХ, Gargioli и сътр. [199] съобщават за редица предимства на безглутенова диета, включително намалена нужда от медикаментозно лечение на кожните прояви, преминаване на ентеропатията, подобряване на общото състояние и защитен ефект срещу развитие на лимфом. В допълнение се приема, че безглутеновата диета има потенциал да профилактира появата на автоимунните заболявания, свързани с ДХ/ГЕ.

Проучванията показват, че ДХ може да има ремисия в до 20% от случаите [205, 206] и би следвало клиницистите редовно да преразглеждат нуждата от безглутенова диета за своите пациенти с добре контролиран ДХ [206]. Безглутенова диета при пациенти с ДХ не трябва да се разглежда само като симптоматичен подход за лечение на кожни прояви, но също така и като метод за контрол и за предотвратяване на всички усложнения от ГЕ. Ето защо са необходими допълнителни проучвания, с оглед да се потвърди дали безглутеновата диета може да бъде преустановена безопасно. Съответно, спазването на безглутенова диета през целия живот при ГЕ се счита за съществено от гастроентеролозите и предлага на пациента много

по-добро качество на живот, избягване на повечето усложнения и ефективно лечение [207].

Въпреки че безглутенова диета има много ползи по отношение на протичането на ДХ, на практика тя не се възприема добре от много от пациентите. Всъщност тя изисква стриктно наблюдение на всички приети храни, отнема време и социално ограничаване [198]. Продуктите без глутен не са широко достъпни и са по-финансово неизгодни от тези, съдържащи глутен; освен това е възможно контаминиране с малки количества глутен. Установено е, че 20-80% от пациентите с ГЕ могат да продължат да страдат от симптоми и все още да имат глутен-индуцирано мукозно увреждане по класовете Marsh II и III, съответно някои пациенти с ДХ все още имат кожни прояви, въпреки придържането към безглутенова диета [203].

Дапсон

Въпреки че в литературата няма данни от рандомизирани контролирани проучвания за употребата му, дапсонът се счита за подходяща терапевтична опция при пациенти с ДХ за 6- до 24-месечен период, докато безглутеновата диета започне да показва ефект [208–211]. Начална доза от 50 мг/дневно би могла да намали потенциалните странични ефекти, след което би могла да се увеличи до 200 мг/дневно до постигне на контрол върху болестта. В поддържащата фаза, 0.5–1 мг/кг/дневно обикновено контролира сърбежа и появата на нови кожни лезии [196, 209–214].

Страничните ефекти (Таблица 4), свързани с използването на дапсон, обикновено са дозозависими и по-чести при пациенти със съпътстващи заболявания, като анемия, кардиопулмонално заболяване, дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (Г6ФД) [210]. Те са класифицирани като токсични, включително хемолитична анемия (която обикновено се появява в рамките на първите 2 седмици) и метхемоглобинемия и идиосинкратични.

Сред последните е хиперсенситивната реакция към дапсон, която се счита за най-тежка и се появява в рамките на 2-6 седмици при приблизително 5% от пациентите, изразяваща се във висока температура, фоточувствителност, обрив, общо неразположение, лимфаденопатия, неврологична симптоматика, нефропатия, хипотиреоидизъм, стомашно-чревни симптоми и чернодробно засягане, в някои случаи до чернодробна недостатъчност [212].

Таблица 4. Нежелани странични ефекти при употреба на дапсон.

Токсични/Фармакологични
Хемолитична анемия
Метхемоглобинемия
Идиосинкратични /Алергични
Агранулоцитоза
Синдром на дапсонова свръхчувствителност
Обща отпадналост
Макулозни екзантеми
Синдром на Stevens–Johnson / Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)
Фоточувствителност
Невропатия (периферна невропатия, атрофия на зрителния нерв, главоболие, нервност, депресии, остри психози)
Нефрологични (нефрит, бъбречна недостатъчност)
Хипотиреоидизъм
Гастро-интестинални (гадене, повръщане, стомашно-чревно разстройство)

Поради тези странични ефекти, пациентите, които използват дапсон, трябва да бъдат внимателно проследявани. Преди започване на лечението трябва да се изследва пълна кръвна картина (ПКК), ГбФД, метхемоглобинемия, чернодробна и бъбречна функция, както и изследване на урината [196]. След това пациентите трябва да се преоценяват всяка седмица през първия месец като се следи за анемия, метхемоглобинемия и неврологична симптоматика. След първите месеци ПКК трябва да се проследява два пъти месечно за следващите 2 месеца и след това на всеки 3 месеца (заедно с изследване на чернодробната и бъбречната функция) [196].

Сулфасалазин, сулфапиридин и сулфаметоксипиридазин

В случай на липса на контрол на симптомите с дапсон или при наличие на нежелани реакции, сулфасалазин (1-2 г/дн), сулфапиридин (2-4 г/дн) и сулфаметоксипиридазин (0.25–1.5 г/дн) могат да бъдат алтернативи за лечение на пациенти с ДХ [215, 216]. Трите препарата имат сходни нежелани ефекти, изразяващи се в стомашно-чревна неразположение (с гадене, анорексия и повръщане), хиперсензитивни реакции, хемолитична анемия, протеинурия и кристалурия. Следователно, преди започване на лечението е редно да се изследва пълна кръвна картина с диференциално броене и изследване на урина. Същият преглед трябва да се повтаря месечно след първите 3 месеца и след това на всеки 6 месеца. Медикаментите са налични под формата на филмирани таблетки, което би могло да предотврати симптомите, свързани с гастроинтестинални смущения [215, 216].

Други медикаменти

Други лекарства, които могат да се използват при пациентите с ДХ, са за контрол на кожните симптоми. Сред тях са потентните (бетаметазон валерат или дипропионат) или много мощните (клобетазол пропионат)

локални стероиди, които са полезни в случаите с локализирано заболяване за намаляване на сърбежа и появата на нови лезии [196]. Следователно, системните кортикостероиди или антихистамините биха могли да контролират, поне частично, сърбежа и усещането за парене, въпреки че тяхната ефективност се счита за доста ниска. Други лекарства, за които е доказано, че са ефективни, са дапсон за локално приложение, имunosупресори като циклоспорин А или азатиоприн, колхицин, хепарин, тетрациклини, никотинамид, микофенолат и ритуксимаб [96, 217–223].

В момента се изследват нови експериментални подходи за лечение на ГЕ, включително използването на инхибиторни глиадинови пептиди, имуномодулаторни стратегии за предотвратяване развитието на имуноен отговор срещу глутен, коригиране на дефектите в тънкочревната бариера и др. [224]. Подобно на безглутеновата диетата, такива подходи могат да бъдат ефективни дори за контрол на кожните прояви при ДХ.

Проследяване

Тъй като ДХ се свързва с ГЕ, пациентите трябва да бъдат редовно проследявани от мултидисциплинарен екип, включващ най-малко лекар и диетолог [196]. Целта на тези посещения е да се оцени придържането към безглутеновата диета, наличието на дислипидемия и да се оцени възможността за развитие на малабсорбция и/или състояния, свързани с цьолиакия, включително други автоимунни заболявания и усложнения като рефрактерна ГЕ, улцерозен илеит или лимфом. Сред най-честите автоимунни или имуно-медиирани заболявания, за които трябва да се проследяват пациентите, са тиреоидит на Хашимото, инсулинозависим захарен диабет, пернициозна анемия, множествена склероза, синдром на Sjögren, лупус еритематозус, ревматоиден артрит, витилиго и псориазис. При посещенията, трябва да се извършат лабораторни изследвания, включително имунологична оценка, ГЕ-специфични антитела и оценка на

чревната малабсорбция. Следва да се отбележи, че няма ясни насоки за оптималните начини за наблюдение за спазването на безглутенова диета. Всъщност серологичните изследвания (т.е. анти-tTG или ЕМА) са чувствителни по отношение на значимите диетични грешки, но не и за малките, транзиторни такива [225].

2.8. Стандартизирани скали

Автоимунните булозни дерматози (АИБД) са хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с формирането на везикули и були по кожата и видимите лигавици [226]. Предвид хронично-рецидивирация си ход, тежко протичане, неблагоприятна прогноза и продължително системно лечение, те могат да причинят сериозни здравни и финансови последствия за пациентите, техните близки и здравните институции [227, 228]. АИБД са сравнително редки и броят обективни проучвания в литературата, които да са базирани на доказателства и в същото време да са правилно валидирани, е относително малък [229]. В допълнение, променливият ход на протичане на АИБД обуславя необходимостта от стандартизирани методи за оценка на тежестта на състоянието и качеството на живот на пациентите през различните етапи на заболяването. Литературният обзор върху стандартизираните скали има за цел да обобщи наличните до момента методи за оценка на активността, тежестта и качеството на живот при АИБД и приложението им при ДХ [230].

Пемфигус

Пемфигус е автоимунна булозна дерматоза, медирана от циркулиращи в серума автоантитела срещу дезмозомни ангигени, дезмоглеини (Desmogleins, Dsg) 1 и 3. В резултат на тяхното отлагане в

интерцелуларните пространства на епидермиса на кожата и видимите лигавици настъпва акантолиза и формиране на интраепидермални мехури [105, 226]. Заболяването се характеризира с ниска честота, хронично-рецидивиращ ход, сериозна и често животозастрашаваща прогноза, както и продължително или доживотно лечение със системни кортикостероиди и други имunosупресивни медикаменти [105, 231, 232]. Независимо от многобройните средства и схеми на лечение, все още е трудно да се намери оптимален терапевтичен подход при пемфигус, като една от изтъкваните причини е именно липсата на стандартизирани скали за оценка на болестта [233, 234].

Начални опити за дефиниране на активността на болестните процеси при пемфигус се набелязват на първата конференция, посветена на заболяването, която се организира от американския National Institute of Health (NIH) през 2005г. [235]. Там се обсъжда въвеждането на общоприети дефиниции на болестните етапи, както и стандартизирани и валидирани скали за обективна оценка. Впоследствие, формираната International Pemphigus Definitions Group (IPDG), съставена от международни експерти по булозните дерматози, с подкрепата на International Pemphigus and Pemphigoid Foundation (IPPF) си поставят за цел да разработят стандартизирани скали за оценка на отделните нозологични единици в групата на АИБД [236]. Първата общоприета и валидирана скала за оценка на пемфигус - Pemphigus Disease Activity Index (PDAI), е плод на три години усилен труд. Тя е адаптирана от скалата Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI), като са взети под внимание и различните разработени дотогава методи за оценка на АИБД [235, 237]. Максималният брой точки при PDAI е 263, като 250 отчитат болестната активност (кожа – 120т., скалп – 10т., лигавици – 120т.), а останалите 13 регистрират постлезионелните промени, като постинфламаторна хиперпигментация [238]. Основното предимство на PDAI е

чувствителността на инструмента към малко на брой болестни промени. Също така, положителен елемент в PDAI е фактът, че не използва засегнатата площ (Body Surface Area, BSA) или вида на лезиите като променлива, което би могло да компрометира близки резултати [239].

Изработването на PDAI не е лесен процес и преди него има много опити за въвеждане на скали за оценка на промените при пемфигус. Mahajan и сътр. създават скала, която оценява вида на кожните лезии като леки, умерени, тежки или обширни според BSA [240]. Agrawal и сътр. предлагат скалата Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) по аналогия на Psoriasis Area Severity Index (PASI) за оценка на пациенти с псориазис [241]. PAAS отчита броя нови булозни лезии, периферното уголемяване на съществуващи такива, симптома на Николски и процента засегната повърхност. И двете посочени скали не са удобни за регистриране на малки промени в засегнатата площ. Скалата на Ikeda и сътр. регистрира кожно-лигавичните промени, симптома на Николски и новоформираните були [242]. За съжаление и тази скала е неточна и подобно на PAAS използва симптома на Николски, който може да е субективен и неприложим. Скалата на Harman и сътр. разглежда кожно-лигавичните ерозии паралелно с анти-Dsg титри, но също има слабости, главно заради начина на отчитане на засегнатата площ [243]. Изброените скали, предшествващи PDAI, имат недостатъци, но въпреки това допринасят съществено за създаването на по-добри системи за оценка при пемфигус.

Успоредно с PDAI, German Blistering Disease Group (GBDG) в лицето на Pfulze и сътр., предлагат скала за оценка на булозните дерматози, наречена Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) [244]. Максималният брой точки по тази скала е 206 (кожа – 150т., орална лигавица – 11т., субективни оплаквания от страна на устната кухина – 45т.). Обективни компоненти на ABSIS са BSA и видът на лезиите, които определят коефициентите на тежест. За разлика от PDAI, ABSIS включва и

субективна компонента, определяща се от вида на храната, която може да приема пациентът предвид степента на лигавичното засягане. Тази компонента е базирана на модифицираната система за оценка на орален пемфигус, предложена по-рано от Saraswat и сътр. [245].

След публикуването на ABSIS и PDAI, Chams-Davatchi и сътр. разработват нова скала, наречена PVAS [246]. Максималният брой точки по тази скала е 18 (кожно засягане – 11т., лигавично засягане – 7т.). Резултатите по PVAS включват симптома на Николски и се базират на вида, броя и разпределението на лезиите.

Редица национални и международни валидиращи проучвания си поставят за цел да сравнят обективността и приложимостта на ABSIS, PDAI и PVAS [238, 246–249]. На тази база, PDAI се очертава като оптималната стандартизирана скала за оценка и проследяване на пациентите с пемфигус. Предстоят проекти, които допълнително ще изтъкнат предимствата и недостатъците на различните скали [250].

Булозен пемфигоид

Булозният пемфигоид (bullous pemphigoid, BP) е придобита автоимунна субепидермална булозна дерматоза, която засяга предимно лица в напреднала възраст [105, 226]. Характеризира се с формирането на IgG автоантитела, насочени срещу хемидезмозомите. Отлагането на тези антитела и комплемент по дермо-епидермалната зона води до увреждане на базалната мембрана, нарушаване на връзката епидермис/дерма и възникване на субепидермални були. Както при пемфигус, сравнението на терапевтичните подходи е затруднено поради липсата на стандартизирана скала за оценка на тежестта на заболяването [235].

Малко след финализирането на PDAI, по аналогия на IPDG се сформира Bullous Pemphigoid Definitions Group (BPDG), която има за цел да предложи стандартизирана скала за оценка на булозен пемфигоид [251].

Групата се събира седем пъти в продължение на две години, за да изработи подходящо стадиране на заболяването, стандартизирани терапевтични резултати и първата скала за оценка на тежестта на ВР, наречена Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). Индексът BPDAI произлиза от PDAI, но с няколко съществени промени. BPDAI се състои от две компоненти – обективна и субективна (сърбеж). Максималният брой точки на обективната компонента е 360 и включва наличието на були и ерозии (120т.), уртикариални и еритемни лезии (120т.), както и лигавично засягане (120т.). Скалата BPDAI придава допълнителна тежест на трункус и крайници в сравнение с лице и скалп [235]. Лигавичното засягане, което е рядкост при ВР, присъства в скалата единствено с цел сравнение с останалите АИБД. В допълнение, субективната компонента взема под внимание тежестта на сърбежа, като максималният брой точки е 30. Няколко проучвания показват добри валидационни резултати [248, 252, 253], но са необходими допълнителни изпитвания за пълното валидиране на BPDAI според изискванията на т. нар. COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) [254, 255].

Мукозно-мембранен пемфигоид

Мукозно-мембраният пемфигоид (mucous membrane pemphigoid, MMP) засяга предилекционно видимите лигавици и по-рядко кожата [256]. Процесът се медира от аутоантитела, насочени срещу базалната мембрана (lamina lucida, закотвящи филаменти). Най-често е ангажирането на оралната мукоза и по-рядко на конюктива, назо-фаринкс, ларинкс, трахея, хранопровод и ано-генитална област [38]. MMP се характеризира с хронично-прогресиращ ход, склонност към цикатризиране и формиране на синехии. Въпреки научния прогрес в областта на АИБД, липсва стандартизиран подход при оценката на състоянието и лечението на MMP.

Експертите отбелязват, че прецизната оценка на очната и ларингеална компонента е добър терапевтичен маркер.

Усилията за изработване на подходящи индекси за ММР преминават през множество обсъждания от 2011 г. насам [235]. Хетерогенността на заболяването затруднява допълнително работните групи. През 2015 г. експертната група публикува стандартизирани дефиниции, терапевтични резултати и скала за оценка на тежестта на ММР, съответно наречена Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) [257]. MMPDAI е аналогичен на PDAI и BPDAI, но придава допълнителна тежест на лигавичното засягане и специално на степента на срастване. Скалата е предложена за оценка на по-леки форми на ММР, като е подходяща за приложение от дерматолози и други специалисти, лекуващи ММР. Предстоят валидиращи проучвания за MMPDAI, които са аналогични на тези за PDAI и BPDAI.

Epidermolysis bullosa acquisita

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) е рядка придобита автоимунна булозна дерматоза от групата на пемфигоидите, която се характеризира с антитела срещу колаген VII и формиране на субепидермални були [105, 235]. Клиничната изява на EBA е хетерогенна. При класическата форма се наблюдават механобулозни изменения по крайниците, докато инфламаторната форма е клинично неразличима от булозния пемфигоид. При определен брой пациенти се наблюдава лигавично засягане и последствия като при ММР. Независимо от ниската честота на заболяването, EBA също подлежи на обективизиране на болестните процеси [258]. Колектив от специалисти по АИБД обсъжда създаването на стандартизирани дефиниции на 4 работни срещи в периода 2012 - 2013 г., както и на нова скала за оценка на тежестта, наречена Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index (EBADAI).

Качество на живот

Поради напредъка в терапията, смъртността при АИБД е значително по-ниска в сравнение с времето на прочутия френски лекар Boissier de Sauvages, който за първи път използва термина “pemphigus” [235, 256]. Въпреки това, АИБД оказват много голям ефект върху качеството на живот на пациентите, поради честите хоспитализации, нарушаването на нормалния работен ритъм, инвалидизацията, влиянието върху психиката на пациента и редица други социо-икономически фактори [228, 259, 260]. Ето защо, оценката на качеството на живот навлиза все по-убедително в цялостния процес на лечение и проследяване на АИБД.

Повечето проучвания до момента използват предимно генерични скали за оценка на качеството на живот при АИБД, напр. SF-36, Skindex-17, Skindex-29, Chronic Oral Mucosal Diseases Questionnaire (COMDQ), Dermatology Life Quality Index (DLQI), 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12) и др. [235, 261]. Нито една от тези скали не е достатъчно чувствителна към типичните за АИБД емоционални и психически промени при пациентите. В тази връзка са разработени въпросниците Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) и Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (TABQOL), които след известно прецизиране се свеждат до 17 въпроса [243, 262]. Скорошни валидиращи проучвания демонстрират, че ABQOL и TABQOL са специфични и достоверни скали за оценка на качеството на живот при пациенти с АИБД [243, 262, 263]. Това обуславя бързото им въвеждане сред специалистите и налага превод и валидиране на различни езици. По-широкото използване на двата въпросника би допринесло за допълнителното проучване на техните силни и слаби страни.

Заклучение

Разработването на стандартизирани скали за оценка на АИБД бележи значителен прогрес през последните 10 години, което се дължи на усърдния труд на редица международни специалисти и експертни групи. АИБД са редки и хетерогенни заболявания, което допълнително усложнява този трудоемък процес. Разработените до момента индекси и въпросници демонстрират добра приложимост (Таблица 5), но са необходими бъдещи проучвания и по-широко приложение, с цел допълнителното им валидиране. Необходимо е адаптирането на нови специфични скали, които да обхванат и други АИБД като напр. дерматитис херпетиформис.

Таблица 5. Стандартизирани скали за оценка на автоимунните булозни дерматози.

Скала	ABSIS	PDAI	BPDAI	MMPDAI	EBADAI	ABQOL	TABQOL
Заболяване	АИБД	Pemphigus	BP	MMP	EBA	АИБД	АИБД

Легенда: АИБД = Автоимунни Булозни Дерматози; ABSIS = Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score; PDAI = Pemphigus Disease Area Index; BP = Bullous Pemphigoid; BPDAI = Bullous Pemphigoid Disease Area Index; MMP = Mucous Membrane Pemphigoid; MMPDAI = Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; EBA = Epidermolysis Bullosa Acquisita; EBADAI = Epidermolysis Bullosa Acquisita Disease Area Index; ABQOL = Autoimmune Bullous Disease Quality of Life; TABQOL = Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life.

Настоящият обзор очертава новия подход при клиничното наблюдение и лечението на АИБД посредством съчетанието на стандартизирани скали за оценка на болестния процес и въпросници за оценка на качеството на живот. Изработването на софтуерни решения би

превърнало тези скали в лесни за приложение клинични инструменти, каквато практика вече съществува [264, 265]. Потенциалните ползи са многобройни, като трябва да се отбележи, че тези скали биха допринесли за общия език между лекари, изследователи и здравни институции по отношение на стадиране, терапевтично повлияване, проследяване и разработване на нови стратегии за лечение.

2.9. Обобщение

Патогенетичният механизъм на ДХ не е изяснен, но има значителен прогрес по отношение на имунологичната генеза на заболяването. ДИФ бележи напредък, който допълва характерния за ДХ грануларен вид на отложени имунореактанти с описанието на атипичен фибриларен вариант на имунните отлагания, наблюдаван сред определени популации. Откриването на все повече нови таргетни антигени допринася за разработването на различни тестове, които изискват сериозно валидиране преди въвеждането им в рутинната практика. За съжаление, липсват систематизирани данни както за ефективността на различните диагностични методи сред българската популация, така и по отношение на епидемиологичната картина на ДХ сред останалите АИБД.

От направения литературен обзор става ясно, че няма специализирани стандартизирани скали за ДХ, които адекватно да отразят тежестта на заболяването. Тъй като ABQOL и TABQOL все още не са валидирани на български език, на този етап, DLQI се очертава като адекватен въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с ДХ сред българската популация.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат епидемиологията, клиничко-морфологичния и имунологичен спектър на дерматитис херпетиформис в българската популация и чрез приложението на съвременни диагностични методи да се утвърди работещ алгоритъм за неговото диагностициране.

За постигане на тази цел са разработени следните задачи:

Задача 1: Проучване на епидемиологичните, демографски и клиничко-морфологични особености при пациенти с ДХ.

Задача 2: Проучване на чувствителността и специфичността на различни имунофлуоресцентни, имуносерологични и имуногенетични тестове при ДХ.

Задача 3: Създаване на алгоритъм за диагностика на ДХ, интегриращ класическите и съвременни диагностични техники.

Задача 4: Проучване на различните скали за оценка на тежестта и качеството на живот при пациенти с дерматитис херпетиформис.

Задача 5: Проучване на качеството на живот при пациенти с дерматитис херпетиформис.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Материал

Изследваната група се състои от 97 пациенти с ДХ, преминали през Клиниката по кожни и венерически болести (ККВБ) към Александровска болница, София, през периода януари 2004 - март 2019 г. Включени са само новодиагностицирани пациенти, чиято диагноза е поставена на базата на следните три критерия: 1) клинични данни – обрив, съвместим по морфология и локализация с ДХ; 2) хистологична находка - субепидермална була и 3) имунопатологичен критерий - наличие на грануларно отложен IgA в папиларна дерма чрез ДИФ върху перилезионелна кожа. Броят на пациентите включени в различните проучвания е обединен в Таблица 6. Епидемиологичното проучване и клинико-морфологичният анализ обхващат всички 97 болни, проследени проспективно след 2016 г. и ретроспективно преди 2016 г. На всички 97 пациенти е направен както хиспатологичен, така и ДИФ анализ като част от рутинната диагностична практика в ККВБ при суспекция за АИБД. Дерматоскопски анализ е извършен на 14 проспективно проследени пациенти. Чрез индиректна имунофлуоресценция (ИИФ) върху маймунски хранопровод за откриване на ЕМА са изследвани серумите на 50 болни и 50 контроли. За ВІОСНІР анализ върху маймунски хранопровод за ЕМА, както и за ELISA тест за anti-tTG, anti-eTG, ЕМА, GAF3X бе използван серумът на 37 болни и 200 контроли. Чрез PCR-SSP за HLA типизиране е изследвана периферна кръв на 37 пациента и 41 клинично-здрави контроли. Качеството на живот е оценено с DLQI въпросника при 16 новодиагностицирани пациенти.

Таблица 6. Брой пациенти, включени в отделните проучвания.

ПРОУЧВАНЕ / МЕТОД	БРОЙ ПАЦИЕНТИ
Епидемиологично проучване	97
Общ клинико-морфологичен анализ	97
Дерматоскопия	14
Хистопатология	97
ДИФ	97
ИИФ (маймунски хранопровод)	50 (50 контроли)
БИОСНIP (маймунски хранопровод)	37 (200 контроли)
ELISA	37 (200 контроли)
HLA типизиране	37 (41 контроли)
DLQI	16

4.2. Клинични и епидемиологични методи

4.2.1. Метод за анализ на анамнестичните данни и клиничната картина

Използван е предварително структуриран въпросник, който се попълва от лекаря и се състои от три части. Първата включва паспортни данни – име, дата и място на раждане, ръст и тегло на пациента. Във втората се отбелязват анамнестични данни относно ход на протичане на заболяването, субективни оплаквания, придружаващи заболявания, прием на медикаменти и фамилна анамнеза. Третата част отчита морфологичните особености на заболяването, включително локализация на болестните изменения, засягане на устна, очна, генитална и УНГ лигавици, вид, брой и разположение на патологичните лезии.

4.2.2. Документален метод

Извършено е набиране на първична информация чрез анализ на документи, включващи история на заболяването, епикриза, фиш за имунофлуоресцентно изследване и предоставена от пациента медицинска документация.

4.2.3. Дерматоскопски метод

Използван е дерматоскоп DermLite DL4 (3Gen) с оптично увеличение x10 и вградена окулярна милиметрова линия. За визуализация и запис на образите е използван iPhone 7 Plus с максимално оптично увеличение x2. За запазване на стабилно зрително поле при използването на DermLite DL4,

заедно с iPhone 7 Plus се приложи x19 максимално общо оптично увеличение.

4.2.4. Метод за анализ и оценка на влиянието на заболяването върху качеството на живот

Дерматологичният индекс за качеството на живот (DLQI, Dermatology Life Quality Index, AY Finlay & GK Khan, Приложение 1) е предназначен за употреба при пациенти над 16-годишна възраст. Попълването на въпросника се извършва от самия болен, който отговаря на 10 въпроса. Точкуването на отговорите е описано в Таблица 7. Използван е официалният превод на въпросника на български език.

Таблица 7. DLQI точкуване.

ОТГОВОР	ТОЧКИ
Много	3
Доста	2
Малко	1
Въобщо	0
Въпрос без отговор	0
Въпрос 7, отговор "Да"	3
Въпрос 7, отговор "Много"	2

Въпросите са подбрани и написани на достъпен език, който позволява на по-голямата част от пациентите да се справят с попълването без да търсят

помощ от лекаря. Това, от своя страна, помага за получаването на по-обективни и неповлияни от медицинските лица резултати.

DLQI се изчислява чрез сумиране на резултатите на всеки въпрос, което води до максимум 30 и минимум 0. Колкото по-висок е резултатът, толкова по-нарушено е качеството на живот (Таблица 8). DLQI може също да бъде представен като процент от максималния резултат от 30 точки.

Таблица 8. Тълкуване на DLQI резултатите.

ОБЩ СБОР	ЗНАЧЕНИЕ
0 – 1	Никакъв ефект върху живота на пациента
2 – 5	Малък ефект върху живота на пациента
6 – 10	Умерен ефект върху живота на пациента
11 – 20	Много голям ефект върху живота на пациента
21 – 30	Изключително голям ефект върху живота на пациента

Точките, свързани с различните отговори, не трябва да бъдат отпечатани на самия въпросник, тъй като това може да окаже влияние върху резултата. Участието на лекаря при прочитането на въпросите също може да доведе до промяна на резултата.

Въпросите спадат към определени категории (Таблица 9). Резултатът за всяка една от тези секции може също да бъде изразен като процент от 6 или 3. Резултатите могат да се бъдат представени както за индивидуалния пациент, така и за група от пациенти.

Таблица 9. Тълкуване на DLQI резултатите по категории.

КАТЕГОРИЯ	ВЪПРОСИ	РЕЗУЛТАТ
Симптоми и чувства	Въпроси 1 и 2	Максимален резултат 6
Ежедневни дейности	Въпроси 3 и 4	Максимален резултат 6
Свободно време	Въпроси 5 и 6	Максимален резултат 6
Работа и училище	Въпрос 7	Максимален резултат 3
Лични взаимоотношения	Въпроси 8 и 9	Максимален резултат 6
Лечение	Въпрос 10	Максимален резултат 3

Тълкуване на неправилно попълнени въпросници.

Процентът на успеваемост на точно попълване на DLQI е много висок. Въпреки това, пациентите понякога правят грешки.

1. Ако един въпрос е оставен без отговор, за него се отчитат 0 точки и резултатите се сумират както обикновено.

2. Ако две или повече въпроса са оставени без отговор, въпросникът не се зачита за попълнен.

3. Ако на въпрос 7 е отговорено с "да", се отбелязват 3 точки. Ако на въпрос 7 е отговорено с "не", или "не се отнася до мен", но след това е отбелязано "много" или "малко", се прибавят съответно 2 или 1 точки.

4. Ако две или повече опции са маркирани, се отчита отговора с най-висок резултат.

5. Ако има отговор между две квадратчета, по-ниската от двете опции трябва да бъдат отчетена.

6. DLQI може да бъде анализиран чрез изчисляване на резултатите за всяка от шестте категории. При използване на категориите, ако отговорът на един въпрос в дадена категория липсва, последната не трябва да се зачита.

4.3. Лабораторни методи

4.3.1. Хистологично изследване

Хистологичното изследване е провеждано рутинно в лабораторията по хистология към ККВБ. Материалът за изследване се получава от рѳба на свежа кожна или лигавична лезия. При стерилни условия, след локална подкожна анестезия (lidocain) се извършва пѳнч-биопсия ($d = 4\text{mm}$). След фиксиране във формалин (40% разтвор на формалдехид), препаратите за изследване се изработват по стандартна техника чрез включване в парафин, нарязване на микротом, фиксиране върху предметни стѳкла и оцветяване с хематоксилин-еозин. Резултатите се отчитат при наблюдение под светлинен микроскоп.

4.3.2. Директна имунофлуоресценция (ДИФ)

Директната имунофлуоресценция е метод за идентифициране на имунореактанти, отложени *in vivo* в тъканите. ДИФ е провеждана рутинно върху биопсия от перилезионален кожен участѳк в близост до свежа лезия. Биопсията се получава при условия, идентични с описаните за хистологично изследване. Биопсичният материал подлежи на незабавно дълбоко замразяване и съхранение при -70°C (REVCO). Материалът се

обработка до 48h след получаването. След включване в tissue-embedding medium (Miles) се изработват срези с дебелина 5 μ (замразяващ микротом, Leica) върху предметни стъкла. Селектират се стъклата за инкубиране с анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM и анти-комплемент C3. След 30min съхнене, стъклата се изплакват във фосфатно-буфериран разтвор (PBS) pH 7.2, 0.15 N и се подсушават, без да се допуска изсъхване на срезите. Последните се инкубират със заешки античовешки FITC (fluorescein isothiocyanate)-конюгирани IgG, IgA, IgM, C3 серуми (DAKO). След предварително разреждане с PBS в съотношение 1:30 за анти-IgG, IgA, IgM; 1:75 за анти-C3; реагентите се накапват върху предварително подготвените стъкла. Инкубацията трае 30мин. на тъмно във влажна камера. След двукратно измиване в PBS по 15 мин., срезите инкубират с анти-IgA, IgM и C3 се подсушават, включват се в буфериран глицерин (Mounting medium, Dako) и се покриват с покривно стъкло.

Отчитането на резултатите се извършва не по-късно от 24h след приготвянето на препаратите, в тъмно помещение, с флуоресцентен микроскоп (Olympus) на увеличение x10, x20, x40 или x100 (имерсия).

4.3.3. Индиректна имунофлуоресценция (ИИФ)

Индиректната имунофлуоресценция е метод за откриване на автоантитела в серум, в нашия случай на ЕМА. Венозна кръв без антикоагулант се оставя да се съсирва в продължение на 30 мин. в изправено положение, след което, се центрофугира за 15 мин. (центрофуга Eppendorf 5702 R, 3000 оборота/мин., 20°C). Извършено е качествено изследване като серумът на пациента се разрежда непосредствено преди провеждане на техниката в съотношение 1:20 с PBS. Серумите са изследвани върху субстрат от маймунски хранопровод (Nova Lite Monkey Esophagus substrate slides 10x5 wells). Подготвените стъкла се накапват със

серума на болния и се инкубират за 30 мин. на тъмно във влажна камера. След еднократно измиване в PBS за 15 мин. се изваждат и подсушават. Следва 30 мин. инкубиране с FITC-конюгиран античовешки анти-IgA, предварително разреден и подготвен по начина, описан за ДИФ. След двукратно измиване по 15 мин. в PBS, стъклата се монтират в буфериран глицерин по начина, описан за ДИФ.

При всички случаи на ИИФ изследваният серум се сравнява със сигурно положителна и сигурно отрицателна контрола, изследвани паралелно. Резултатите се отчитат до 24h след приготвянето на препаратите, на тъмно, с флуоресцентен микроскоп (Olympus) на увеличение x10, x20, x40 или x100 (имерсия).

Отделеният серум се отпипетира в erpendorff-епруветки и в случай, че не се изследва незабавно, се съхранява при -70°C . Избягва се неколkokратно замразяване и размразяване, поради опасност от загуба на активността на антителата. Серумите на всички изследвани болни се съхраняват в продължение на няколко години при -70°C . Субстратите се съхраняват върху предметните стъкла при -30°C .

4.3.4. ВЮСНІР

ВЮСНІР тестът е разработен на базата на стандартната ИИФ, но позволява комбинации от различни субстрати. За целта беше използван комерсиален кит със субстрат от маймунски хранопровод (Euroimmun) за детекция на ЕМА. Субстратите се инкубират с разреден серум. При положителна реакция, специфичните антитела се свързват с антигените. По време на втората стъпка, свързаните антитела се оцветяват с флуоресцентно маркирани анти-човешки антитела.

Пригответените за изследване серуми се разреждат 1:10 с PBS-Tween, наличен в тестовия кит. Върху всяко реакционно поле на реагентната табла

се накапва разреден серум. Инкубацията започва след като върху таблата се постави предметното стъкло на биочипа. Процесът се извършва на стайна температура и продължава 30 мин., след което биочипът се измива с PBS-Tween. Върху почистена реагентна табла се накапва флуоресцентно маркиран анти-човешки глобулин. Следва нова инкубация с предметното стъкло на биочипа за 30 мин. и измиване с PBS-Tween. Биочипът се поставя върху покривно стъкло, предварително обработено с embedding medium и се отчита на флуоресцентен микроскоп. Резултатите се сравняват с една отрицателна и две положителни контроли.

4.3.5. ELISA

Ензимно-свързаният имуносорбентен анализ (ELISA) е високо чувствителен и специфичен метод за откриване на автоантитела в серум. Комерсиални ELISA китове (Euroimmun) бяха използвани за детекция на EMA, anti-tTG, anti-eTG и GAF3X в серума на болните. Тестовете бяха проведени според стандартните указания на производителя.

4.3.6. HLA типизиране (PCR-SSP)

Методът за HLA типизиране се разделя на три основни стъпки:

- ДНК изолация от кръв (Invitrogen iPrep PureLink)
- ДНК амплификация: PCR-SSP (Olerup SSP DQ low resolution)
- Детекция на амплификатите чрез агарозна гел-електрофореза

PCR-SSP методът е базиран на принципа, че напълно комплементарни на ДНК матрицата праймери ще се използват по-ефективно в първите критични цикли на PCR реакцията в сравнение с праймери, съдържащи в 3` края си един или няколко различни нуклеотида.

Тақ полимеразата не притежава 3'→5' екзонуклеазна активност и поради това праймер с един или няколко несъвпадащи нуклеотида в 3' края не може да бъде използван ефективно.

При PCR-SSP метода се използва панел от праймерни смеси, всяка от които съдържа двойка праймери, чиито 3' краища съвпадат напълно с последователността на даден алел или група от алели. Когато PCR реакцията се провежда при строго определени условия, амплификация се наблюдава само при пълно съответствие на двойката алел - или групово-специфични праймери и матрицата. Тъй като специфичността на типизирането е част от амплификацията, постаплификационните процедури са сведени до разделяне на амплификатите чрез агарозна гел електрофореза и визуализирането им чрез етидиев бромид. По този начин, въз основа на наличието и размера на амплификационния продукт за дадена реакционна смес, може да се определи специфичността на изследваната проба. Липсата на амплификат за дадена смес може да е резултат от технически грешки. Поради това всяка смес от праймери съдържа и една двойка вътрешно контролни праймери, които амплифицират консервативен участък от геномната ДНК и верифицират ефективността на PCR реакцията.

За извършване на теста се използва ДНК с концентрация 30-50 ng/μl, изолирана от периферна венозна кръв. За целта беше използвана автоматична система Invitrogen iPrep PureLink:

1. Праймери: Olerup-SSP китове съдържат лиофилизирани, предварително разпределени в 0.2 ml тънкостенни PCR епруветки или плаки праймери.
2. Приготвяне на PCR амплификационните смеси: За всички PCR реакции, които трябва да бъдат извършени за типизирането на една проба (един пациент), се приготвя една предварителна PCR смес, съдържаща: Olerup SSPTM PCR Master Mix, включен във всеки кит;

изолираната ДНК и Taq полимераза. Olerup SSP™ PCR Master Mix съдържа:

- Смес от dATP, dGTP, dCTP, dTTP – крайна концентрация на всеки нуклеотид – 200 µl
- PCR буфер – крайни концентрации: 50mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 10mM Tris-HCl с ph 8.3, 0.001% w/v желатин.
- Глицерол – крайна концентрация 5%
- Cresol red – крайна концентрация 100 µg/ml

Обемът на отделните компоненти, необходими за приготвянето на предварителната PCR смес, се изчислява въз основа на таблица, приложена към отделните китове. За всяка ДНК проба 10µl от предварителната PCR смес се добавят незабавно към всяка PCR епруветка, съдържаща лиофилизирани праймери. Епруветките се поставят в амплификатора и незабавно се стартира програмата за амплификация.

3. Параметри на PCR реакцията: PCR амплификацията е разграничаващата хибридизационна стъпка за SSP метода, поради което амплификацията трябва да бъде проведена при точно подобрени PCR параметри като температури и време. За всички PCR реакции с Olerup SSP китове (както за HLA клас I, така и за клас II типизиране) се използва следната амплификационна програма в амплификатор Applied Biosystems 9700 с параметри на температурния блок PE 9600, описани в Таблица 10.

Таблица 10. Параметри на температурния блок при PCR-SSP.

94°C	2мин.	1 цикъл
94°C	10сек.	10 цикъла
65°C	1мин.	
94°C	10сек.	20 цикъла
61°C	50сек.	
72°C	30сек.	
12°C	∞	

4. Детекция на амплификатите чрез агарозна гел-електрофореза. Агарозната гел-електрофореза е метод за разделяне на ДНК фрагменти по големина и при PCR-SSP метода има редица предимства като: визуализиране на вътрешната контрола, възможност за относително определяне размера на амплификатите и разграничаване на специфичните амплификати от праймер-олигомерни артефакти и неспецифични амплификати.

4.1 Приготвяне на 1.5 % агарозен гел в 1xTAE буфер: 575g агароза се разтварят в 35ml 1xTAE буфер чрез загряване в микровълнова печка. Охлажда се до 60°C и се добавят 1.75µl етидиев бромид (10mg/ml). Гелът се излива във вана с гребени и се оставя да изстине в продължение на 15мин.

4.2 Гребените се отстраняват, а гелът се поставя във ваната за подводна електрофореза, като трябва да бъде покрит с 1xTAE буфер на дълбочина 1-2мм.

4.3 Цялото количество PCR амплификати се нанася директно върху гела. Стартира се програма за електрофореза (15 мин., 200 V).

4.4 Разделените амплификати се визуализират чрез UV облъчване и се документират чрез фотографирание.

Интерпретиране на резултатите: специфичността на отделните разтвори на праймери от всеки OLERUP-SSP типизиращ кит е отбелязана в информация, приложена към кита и е специфична за всеки лот номер. Всеки OLERUP-SSP кит съдържа и таблица за интерпретиране на резултатите.

4.3.7. Метод за съхранение на резултатите от изследванията

Резултатите от ДИФ и ИИФ се записват върху фиша, придружаващ биопсията, журнала на лабораторията по имунофлуоресценция при ККВБ, фиша, предназначен за личната документация на болния, както и в електронна таблица. Резултатите от ELISA изследвания се записват в отделни журнали и в електронната таблица.

Фотодокументиране се извършва посредством фото-приставка към флуоресцентния и светлинен микроскоп. Клиничните и дерматоскопски снимки се извършват с помощта на фотоапарат Canon 40D и смартфон iPhone 7 Plus.

4.4. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет **SPSS v.24.0**. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$. Бяха приложени следните методи: дескриптивен и честотен анализ, кростабулация, вариационен анализ, графичен анализ, Chi square,

Fischer exact test, метод на Колмогоров-Смирнов, Student T-test, тест на Mann-Whitney, 95% доверителен интервал (CI).

Използван беше **ARLEQUIN ver 3.5** – Expectation Maximization алгоритъм за изчисляване на HLA алелни честоти. Chi square / Fischer exact тест за сравнителен анализ между групите. Беше направена корекция на P по Bonferonni.

Диагностичната стойност на различните серологични тестове беше оценена и чрез изчисляване на чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна прогностична стойност (PPV и NPV), точност на теста (V), вероятностни отношения (LR+ и LR-) при 95% доверителен интервал (CI).

4.5. Етични норми

Всички пациенти при постъпването в ККВБ подписват информирано съгласие. Проектът е одобрен от Етичната комисия към Катедрата по дерматология и венерология (ЕККВД).

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Епидемиологично проучване

Епидемиологичното проучване включва периода между януари 2004 г. и март 2019 г. и обхваща 97 новодиагностицирани пациенти с ДХ, преминали през Клиниката по дерматология и венерология, Медицински университет, София. Резултатите (Таблица 11) показват средно около 6 новодиагностицирани пациенти с ДХ на година. Честотата на ДХ сред АИБД е 7%.

Таблица 11. Разпределение по възраст и пол на новодиагностицираните пациенти с ДХ, преминали през ККВБ за периода януари 2004 – март 2019.

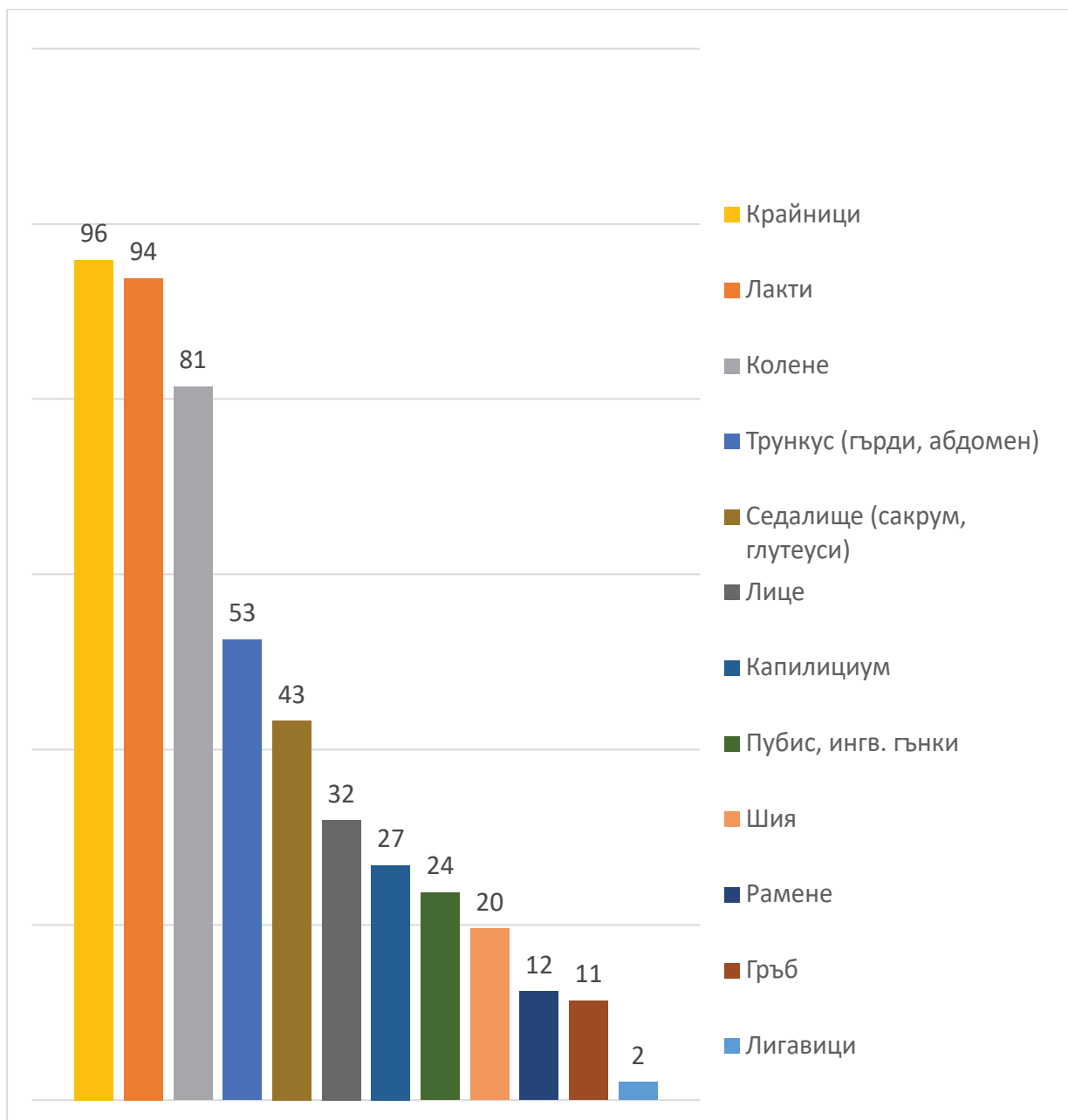
		Брой пациенти		
		Мъж	Жена	Общо
Възраст (години)	1-10	1	3	4
	11-20	3	3	6
	21-30	6	4	10
	31-40	12	4	16
	41-50	13	4	17
	51-60	8	4	12
	61-70	12	10	22
	71-80	6	4	10
	Общо	61	36	97

Всички пациенти принадлежат към кавказката раса, като 93% са етнически българи, докато 7% са етнически турци. Съотношението мъже : жени е съответно 1.7 : 1, докато до 20-годишна възраст е 1 : 1.5. Възрастовият диапазон е от 2 до 80 г. Средната възраст на изследваните ДХ

пациенти е 47 г. с медиана от 49 г. и мода (mode) от 70 г. Най-много пациенти (23%) попадат между 61-70 г., където съотношението мъже : жени е съответно 1.2 : 1 Най-много мъже (21%) попадат между 41-50 г. Най-много жени (38%) попадат между 61-70 г. Средната възраст на мъжете е 48 г., докато на жените е 46 г., като няма статистически значима разлика между стойностите ($p=0.63$).

5.2. Клинични проучвания

Общият клинико-морфологичен и хистологичен анализ обхваща всички 97 новодиагностицирани пациенти с ДХ. Средната давност на заболяването е 36 месеца и сърбеж се наблюдава при почти всички болни (99%). Разпределението по засегнати области (Фигура 5) показва, че най-често се засяга кожата на крайниците (96%), като доминират лактите (94%) (Фигура 6) и коленете (81%) (Фигура 7). При малко повече от половината пациенти (53%) се засяга трункусът, докато при 43% е засегната седалищната област (Фигура 8). Лигавичното ангажиране е рядко (2%). В областта на главата кожните изменения се локализируют често по кожата на лицето (32%) с предилекция към границата между окосмена и неокосмена зона (hairline zone) (Фигура 9). Прави впечатление също сравнително честото засягане на пубисната област и ингвиналните гънки (24%).



Фигура 5. Разпределение на лезиите при ДХ по засегнати области в %.



Фигура 6. Засягане на лактите при ДХ.



Фигура 7. Засягане на коленете при ДХ.

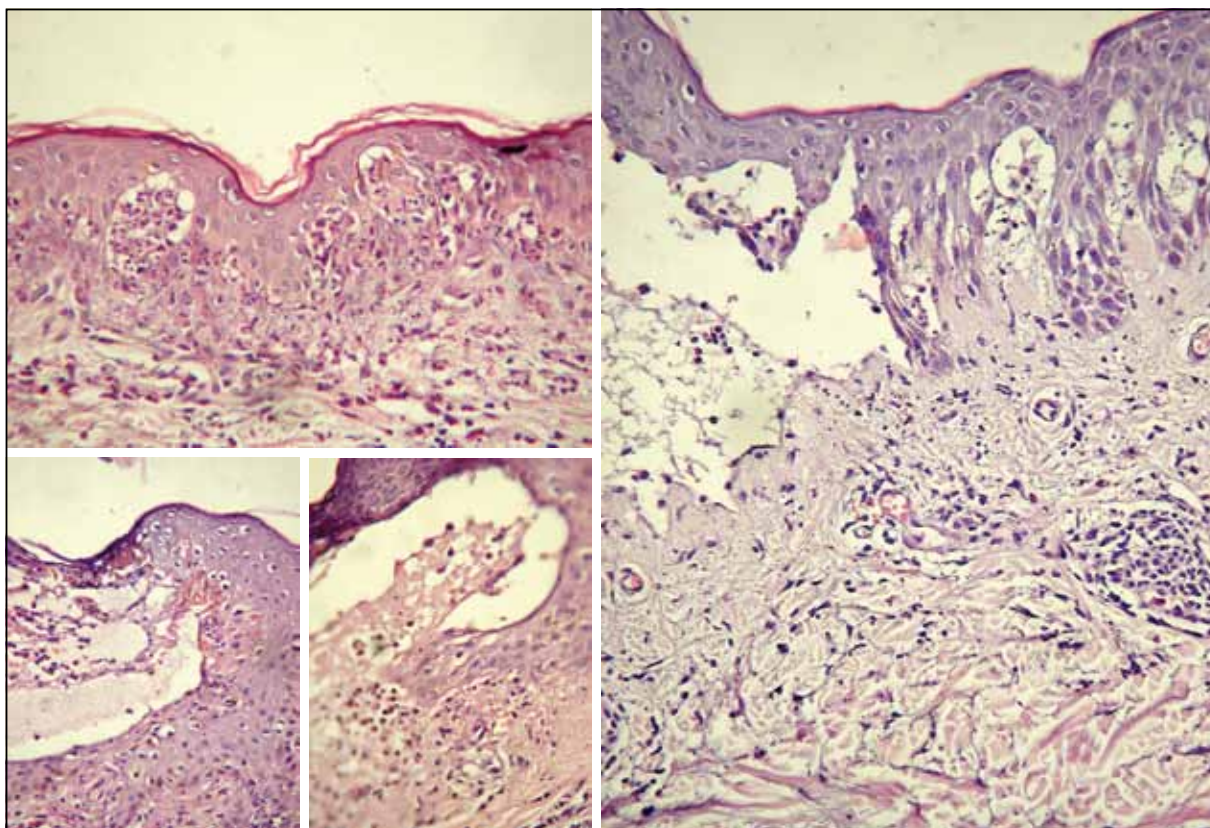


Фигура 8. Засягане на седалището при ДХ.



Фигура 9. Засягане на главата при ДХ.

Хистологичната находка при пациентите е съвместима с ДХ, като най-често се наблюдава субепидермално отлепване и/или неутрофилни микроабсцеси в папиларна дерма (Фигура 10).



Фигура 10. Хистопатологична находка при ДХ.

Дерматоскопският анализ обхваща 14 проспективно изследвани пациенти. При 79% се наблюдава акрална пурпура (Фигура 11 и Фигура 13), която при витропресия не изчезва (Фигура 12). При 43% от тях се регистрират и изменения в денталния статус, изразяващи се най-често с промяна на цвета на зъбите и дефекти в емайла (Фигура 14).



Фигура 11. Акрална дерматоскопия (x19).



Фигура 12. Витропресия при акрална пурпура.



Фигура 13. Акрална пурпура при пациенти с ДХ.



Фигура 14. Зъбен статус при пациент с ДХ.

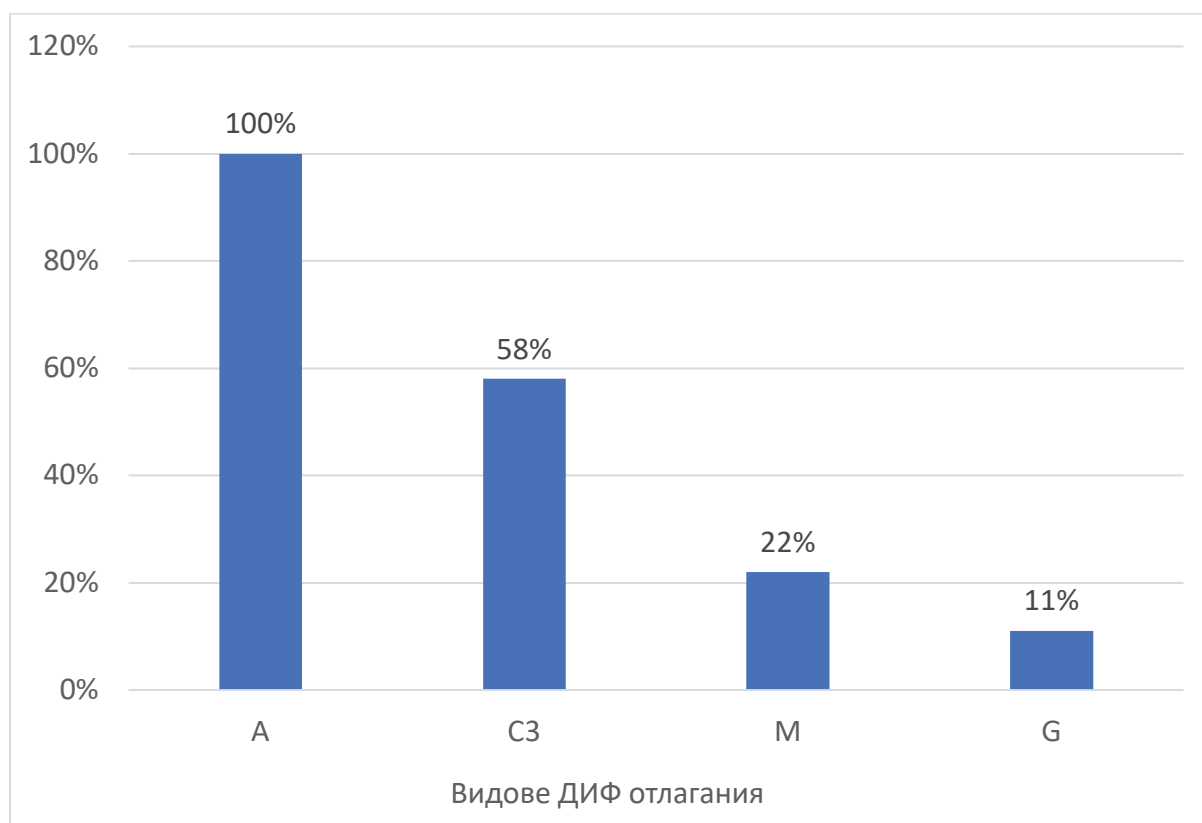
По отношение на придружаващите заболявания най-много пациенти страдат от артериална хипертония и заболявания на щитовидната жлеза, съответно 8 и 5 болни. При 4 пациента е диагностицирана ГЕ. На Таблица 12. са обединени най-честите придружаващи заболявания, документирани сред изследваните пациенти.

Таблица 12. Придружаващи заболявания.

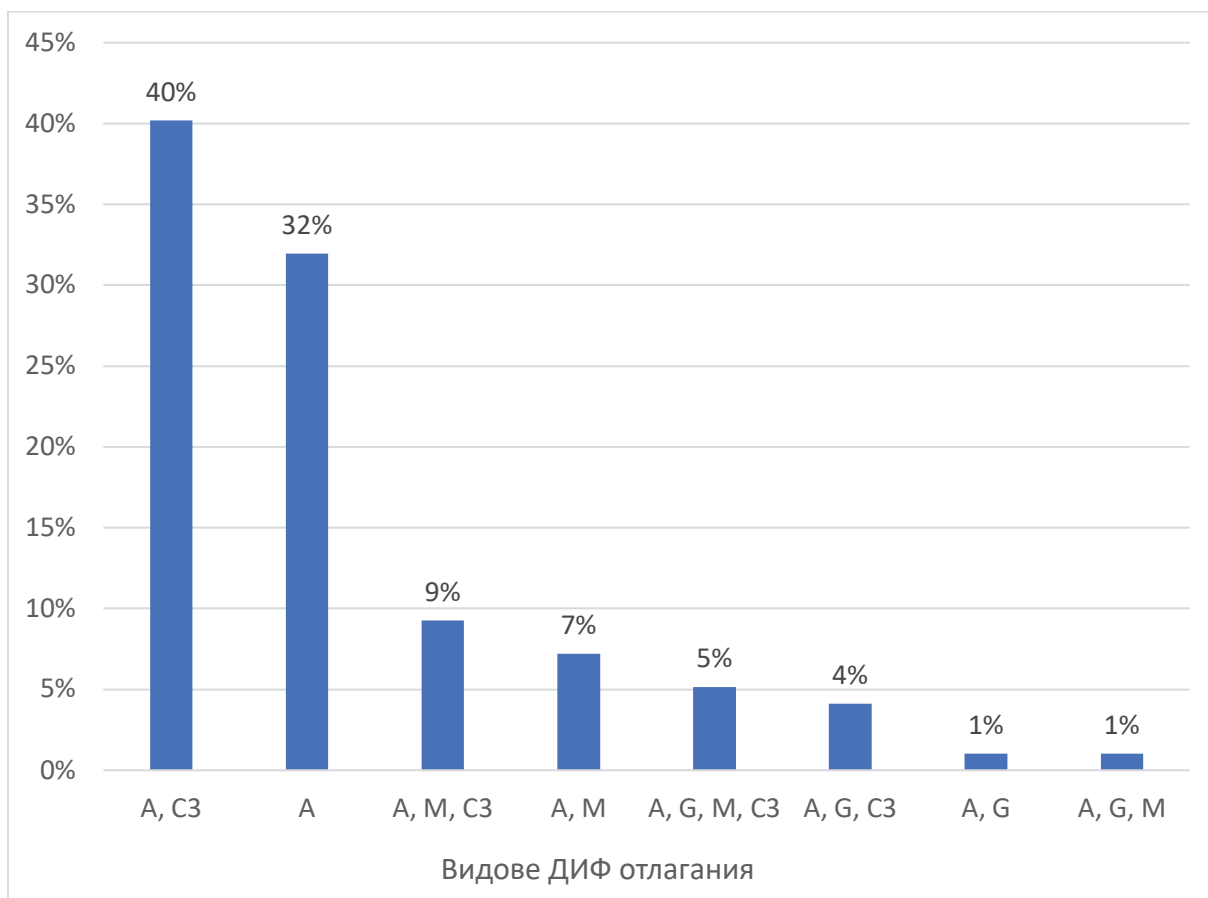
ЗАБОЛЯВАНЕ	БРОЙ ПАЦИЕНТИ
Артериална хипертония	8
Заб. на щитовидната жл.	5
Глутенова ентеропатия	4
Язва на дванадесетопръстника	3
ЗД тип 1 & витилиго	2
ЗД тип 2	2
Диабетна полиневропатия	2
Бронхиална астма	2
Тромбоцитопенична пурпура	1
Псориазис	1

5.3. Имунофлуоресцентно проучване

Анализът на ДИФ находката при всичките 97 пациента разкри някои интересни резултати. Най-честите типове имунни отлагания при ДИФ са IgA и C3 (Фигура 15), като това е и най-често наблюдаваната комбинация (40%) при пациенти с ДХ (Фигура 16).

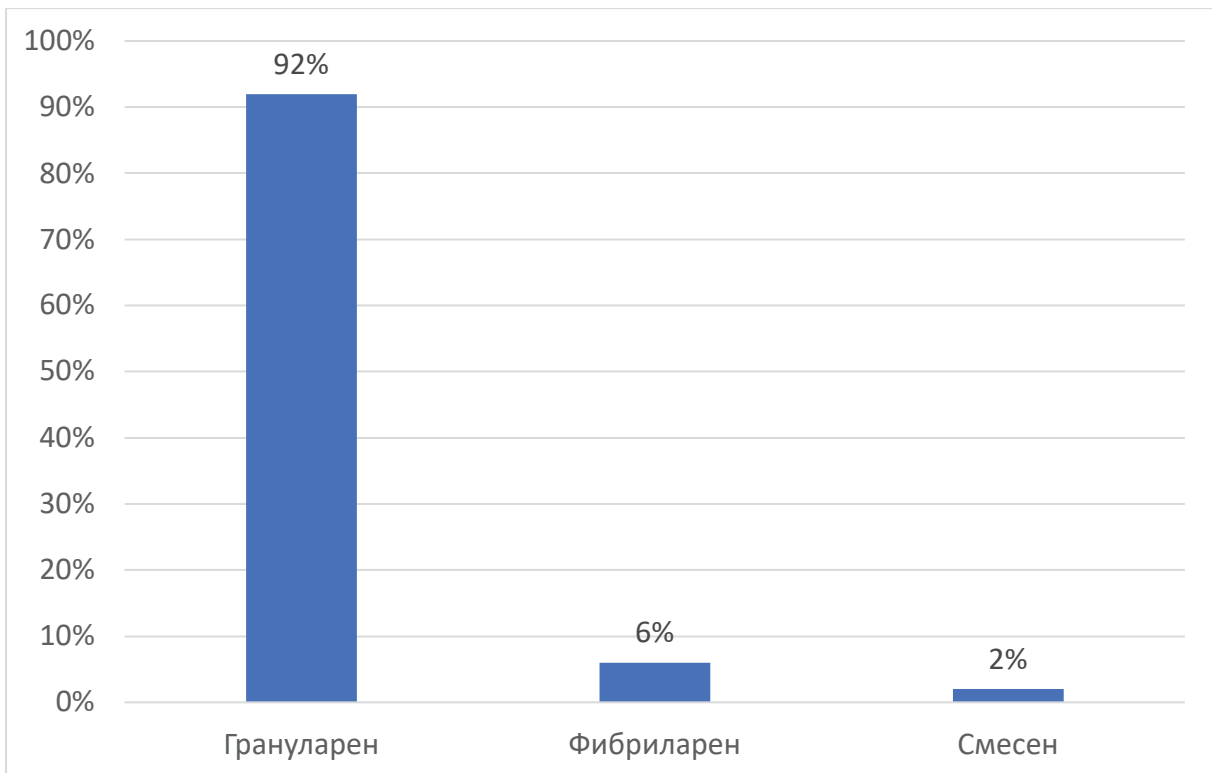


Фигура 15. Честота на отделните типове имунни отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.



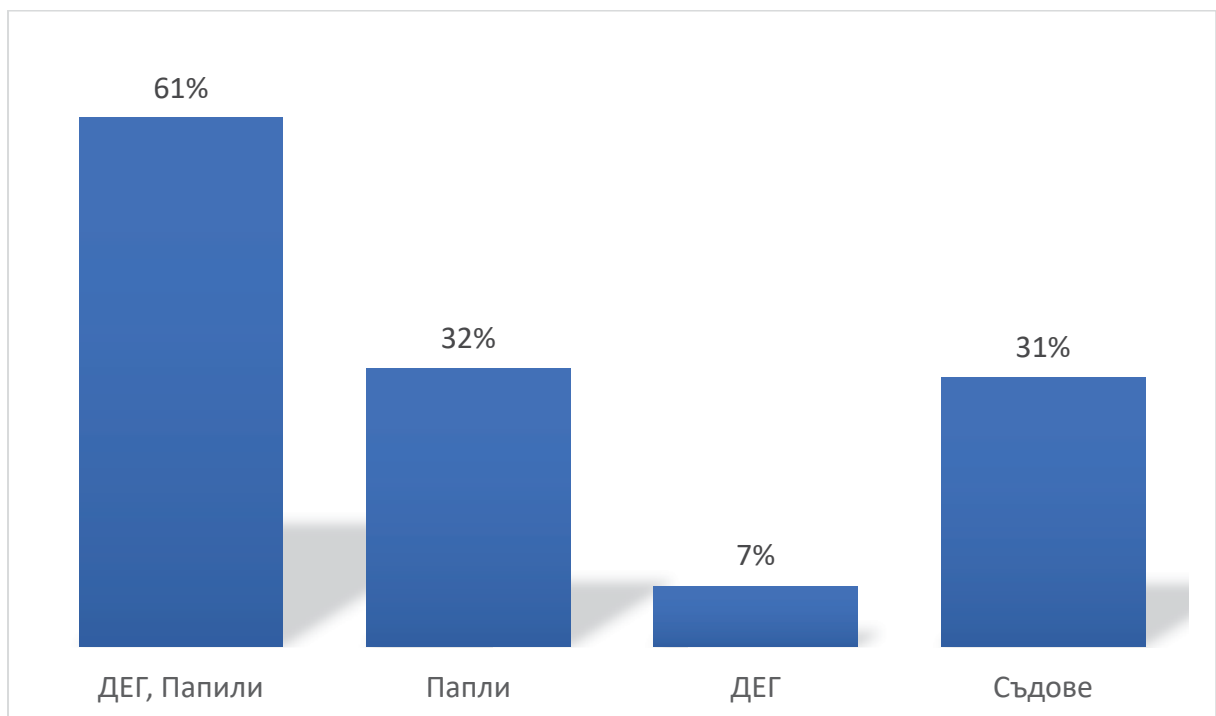
Фигура 16. Честота на комбинираните типове имунни отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.

Грануларният тип отлагания от IgA преобладава сред българските пациенти (Фигура 17) и е патогномоничен в световен мащаб за ДХ. Фибриларният тип отлагане, който е по-чест сред японската раса, се среща в 6% от изследваната българска популация (Фигура 17 и Фигура 22). Фибриларно-грануларният (смесен) вариант е най-рядък и се среща само при 2% от болните (Фигура 17 и Фигура 24).

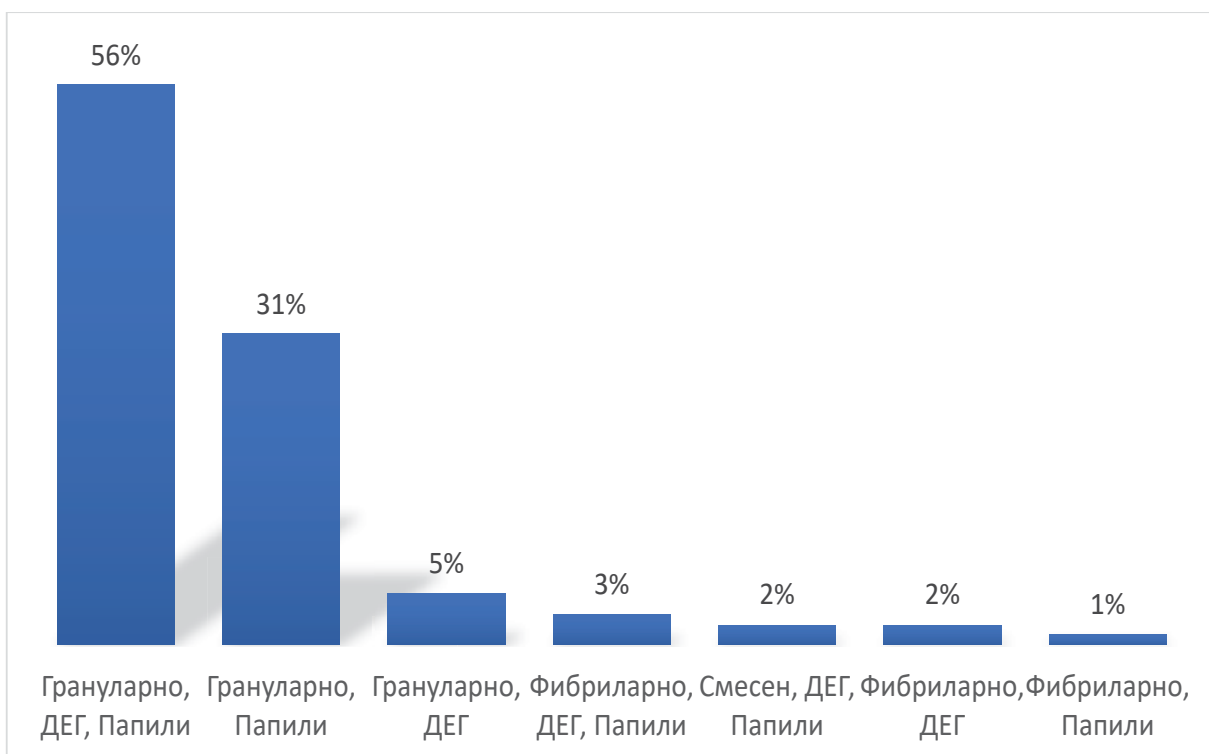


Фигура 17. Морфология на IgA имунните отлагания при ДИФ анализ при пациенти с ДХ.

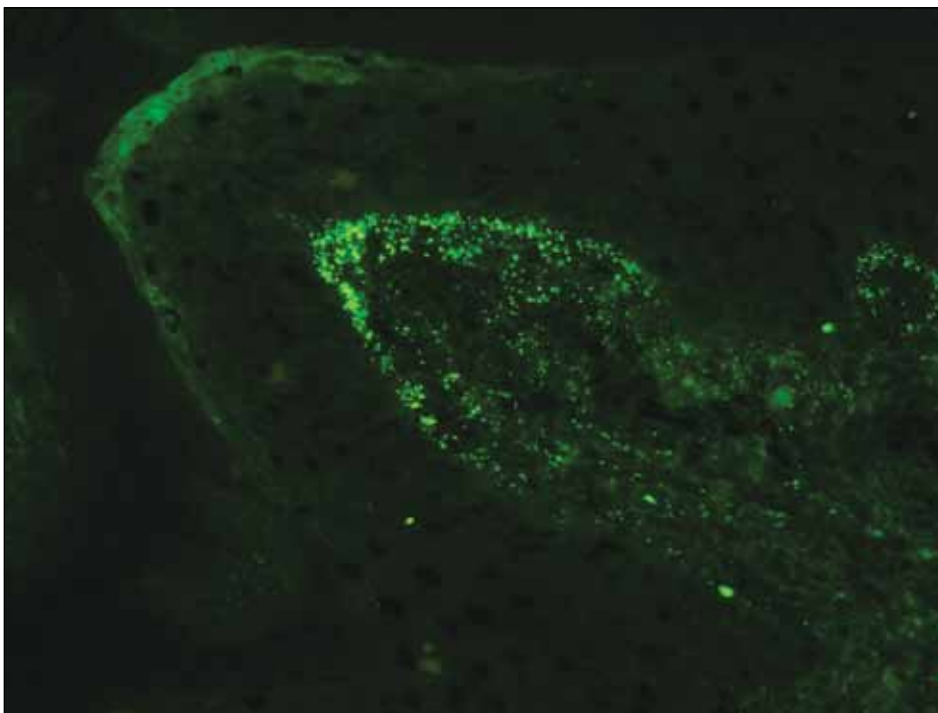
Отлагане по хода на ДЕГ с акцентуиране на дермалните папили е най-честата (61%) локализация на IgA имунните отлагания (Фигура 18). Съдови имунни отлагания има при 31% от пациентите (Фигура 18 и Фигура 23). Грануларно отлагане на IgA по ДЕГ с акцентуиране на дермалните папили е най-честата (56%) ДИФ находка (Фигура 19 и Фигура 21). При около 31% от болните се наблюдава грануларно отлагане на IgA само по дермалните папили (Фигура 19 и Фигура 20).



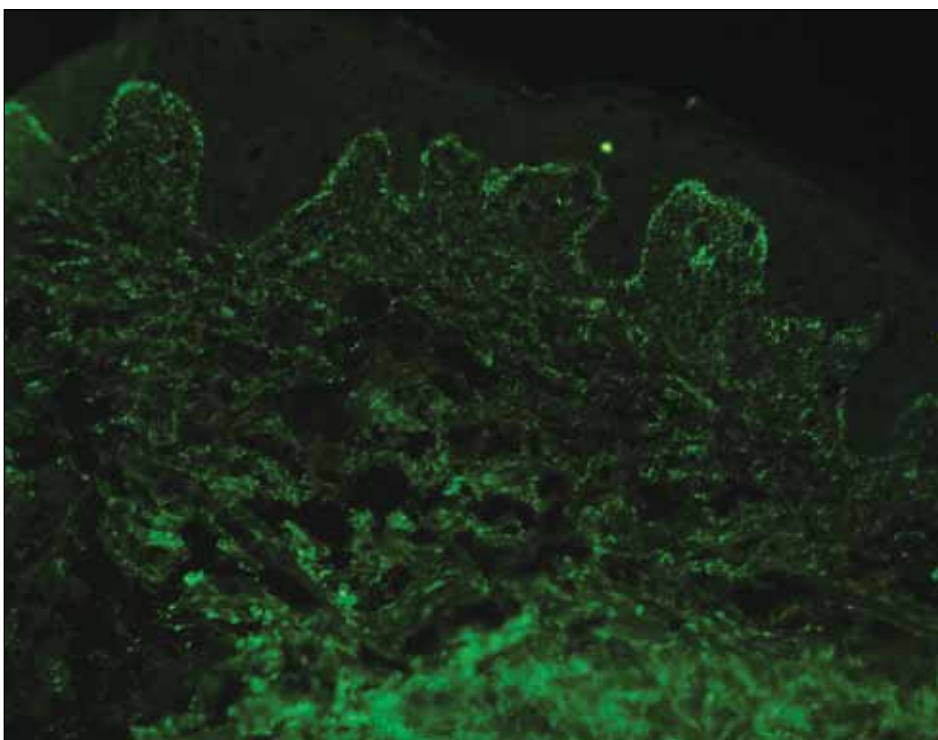
Фигура 18. ДИФ анализ на локализацията на IgA имунните отлагания и честота на съдовото засягане при пациенти с ДХ.



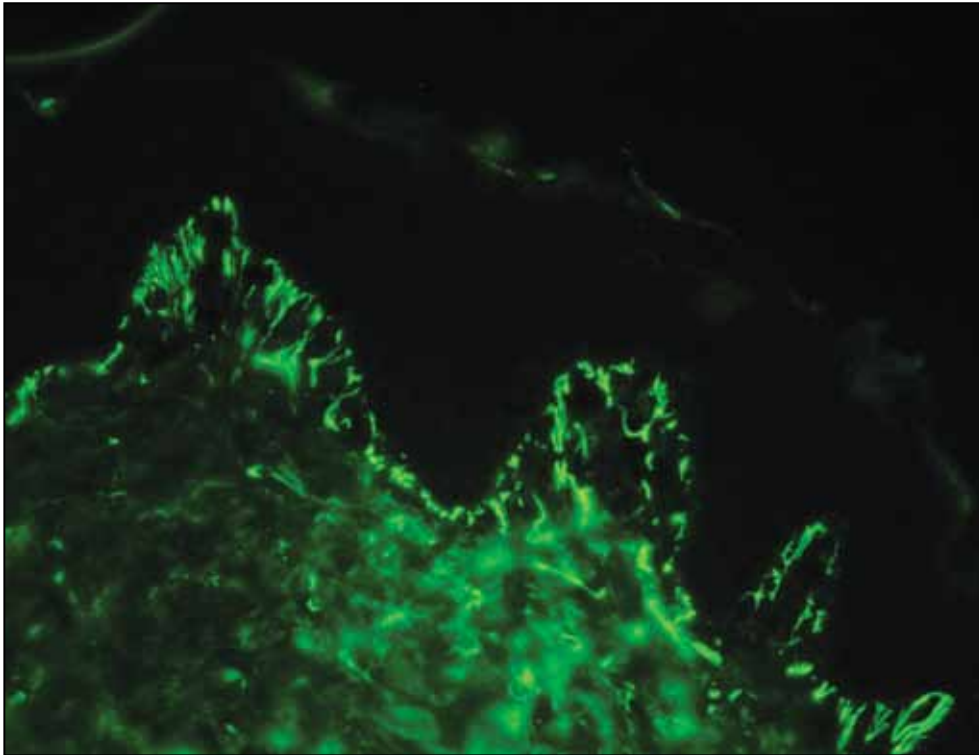
Фигура 19. ДИФ анализ на честота на IgA имунните отлагания според тяхната морфология и локализация при пациенти с ДХ.



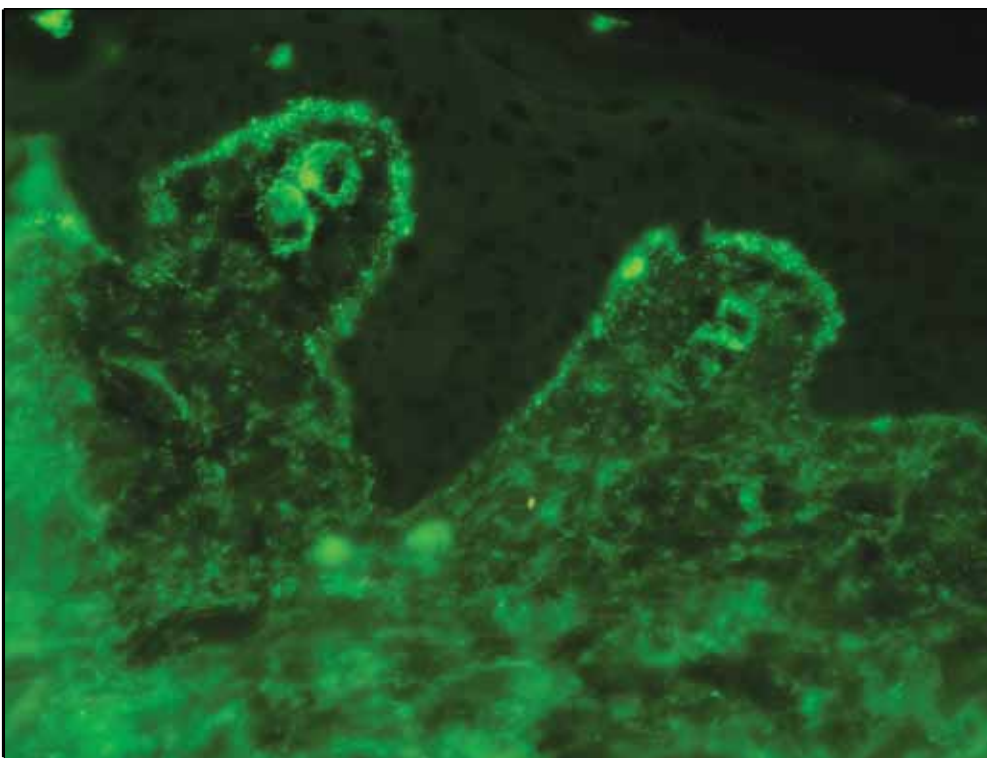
Фигура 20. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ грануларно отлагане на IgA по дермалните папили.



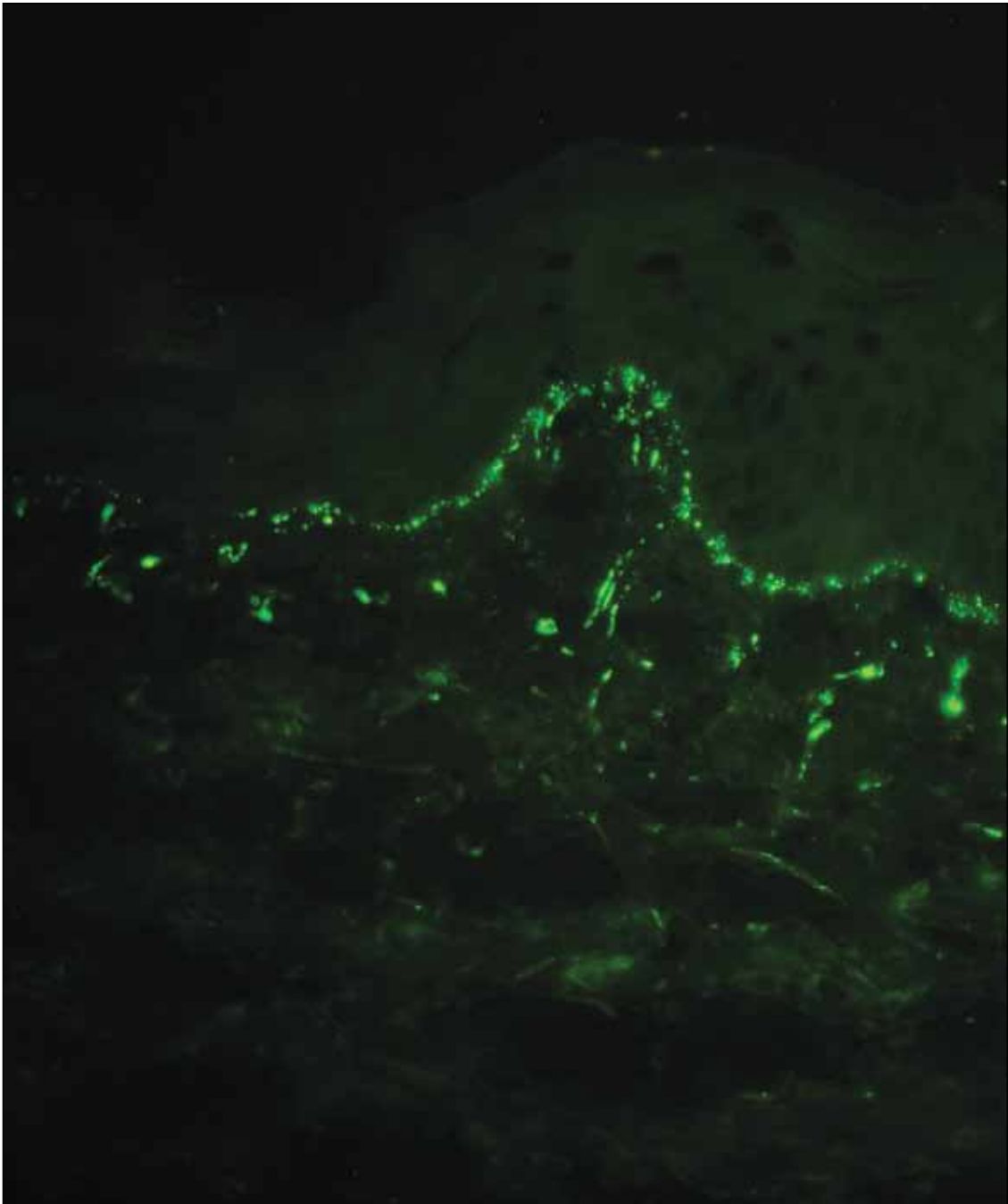
Фигура 21. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ грануларно отлагане на IgA по хода на ДЕГ с акцентуиране на папилите.



Фигура 22. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ фибриларно отлагане на IgA по хода ДЕГ.



Фигура 23. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ периваскуларно грануларно отлагане на IgA.



Фигура 24. ДИФ при пациент с ДХ, демонстриращ смесен тип отлагане на IgA по ДЕГ с акцентуиране на папилите.

5.4. Имуносерологично проучване

Всички проведени тестове (ELISA: anti-tTG IgA, anti-eTG IgA, anti-GAF3X IgA, anti-GAF3X IgG; ЕМА чрез ИИФ и BIOCHIP) показват изключително висока специфичност, но варираща чувствителност (Фигура 25 и Фигура 26).

Таблица 13. Диагностична стойност на ЕМА (BIOCHIP), anti-tTG и anti-eTG от клас IgA при пациенти с ДХ.

HLA серологична специфичност	ЕМА (BIOCHIP) (95% CI)	anti-tTG (95% CI)	anti-eTG (95% CI)
Чувствителност	78.4% (61.8 – 90.2)	75.7% (58.8 – 88.2)	75.7% (58.8 – 88.2)
Специфичност	100% (96.4 – 100)	100% (96.4 – 100)	95% (88.7 – 98.4)
PPV	100%	100%	84.9% (70 – 93.1)
NPV	89.7% (74.1 – 96.3)	91.7% (86.3 – 95.2)	91.4% (85.7 – 94.9)
Точност (V)	94.2% (88.8 – 97.5)	93.4% (34.8 – 57.8)	76.9% (66 – 85.7)
LR +	∞	∞	15.14 (6.32 – 36.26)
LR -	0.22 (0.12 – 0.40)	1.14 (0.96 – 1.36)	0.26 (0.14 – 0.45)

Легенда: PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value; LR+ = Positive Likelihood Ratio; LR- = Negative Likelihood Ratio; CI = Confidence Interval.

В това отношение ЕМА (БИОСНIP) и anti-tTG (ELISA) демонстрират най-високи диагностични стойности (Таблица 13 и Таблица 14). Те не само регистрират по-голямата част от болните с ДХ (висока чувствителност), но и нямат фалшиво положителни резултати (100% специфичност).

Таблица 14. Диагностична стойност на ЕМА IgA (ИИФ), GAF3X IgA и IgG при пациенти с ДХ.

HLA серологична специфичност	ЕМА IgA (ИИФ) (95% CI)	GAF3X IgA (95% CI)	GAF3X IgG (95% CI)
Чувствителност	68% (53.3 – 80.5)	64.9% (47.5 – 79.8)	54.1% (36.9 – 70.5)
Специфичност	100% (92.9 – 100)	99% (94.6 – 100)	99% (94.6 – 100)
PPV	100%	96% (77.1 – 99.4)	95.2% (73.6 – 99.3)
NPV	75.8% (67.6 – 82.4)	88.39% (83.01 – 92.2)	85.3% (80.4 – 89.2)
Точност (V)	84% (75.3 – 90.6)	76.9% (66 – 85.7)	86.9% (80 – 92)
LR +	∞	64.86 (9.10 – 462.59)	54.05 (7.52 – 388.64)
LR -	0.32 (0.21 – 0.48)	0.35 (0.23 – 0.55)	0.46 (0.33 – 0.66)

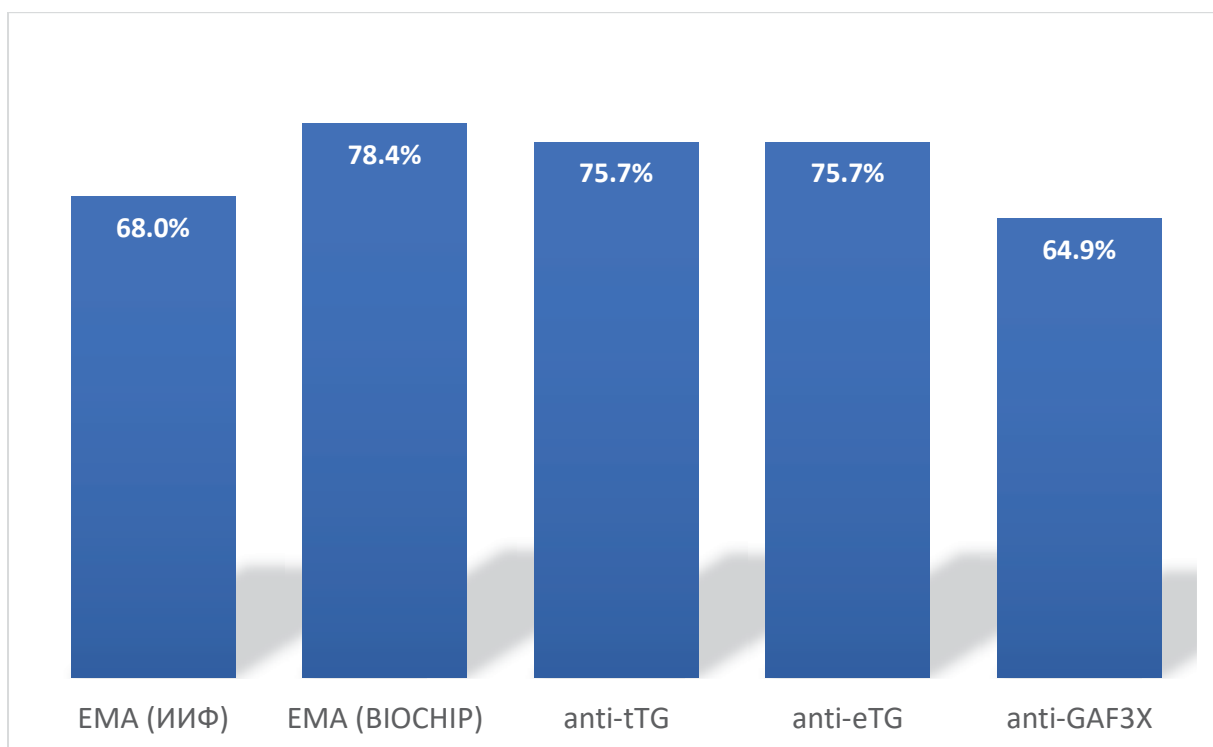
Легенда: PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value; LR+ = Positive Likelihood Ratio; LR- = Negative Likelihood Ratio; ИИФ = Индиректна Имунофлуоресценция; CI = Confidence Interval.

Това се потвърждава от високите стойности на PPV и NPV, които зависят от специфичността и чувствителността на тестовете. PPV показва колко от позитивните резултати наистина имат ДХ, докато NPV оценява колко от негативните резултати наистина нямат ДХ. Това са важни показатели от практическа гледна точка.

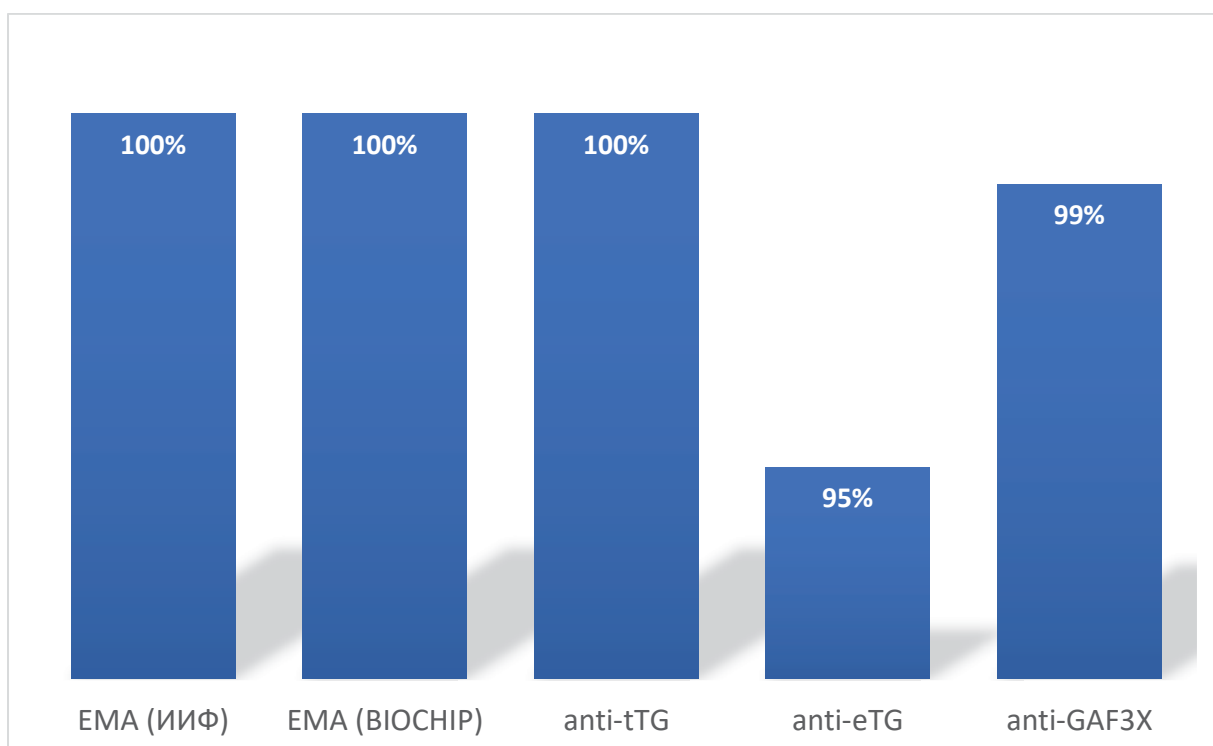
Най-ниски са чувствителностите на GAF3X, като GAF3X IgA има по-добри диагностични показатели от тези на GAF3X IgG (Таблица 14). Това донякъде е обяснимо и очаквано предвид факта, че ДХ е IgA медирана дерматоза. Тестуването за ЕМА с ВІОСНІР демонстрира по-добри диагностични показатели от тези на ЕМА чрез стандартна ИИФ. Това зависи и от качеството на субстрата от маймунски хранопровод.

Показателят *положително вероятностно отношение* (LR+) е по-нов и показва колко пъти е по-вероятно да има болест у пациент с положителен резултат. Колкото по-висока е стойността на LR+, толкова по-голяма е вероятността за откриване на заболяването. В това отношение се открояват ЕМА и tTG със стойности до безкрайност (∞) (Таблица 13 и Таблица 14). Високите им LR+ стойности в съчетание с добрата им чувствителност са особено ценни при извършване на скрининг за ДХ.

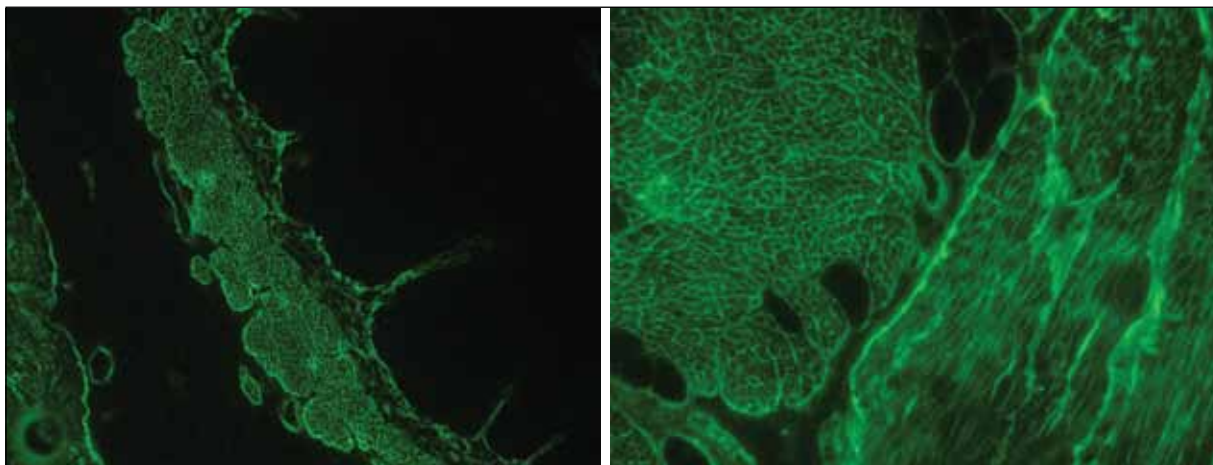
Показателят *отрицателно вероятностно отношение* (LR-) се отнася за обратна ситуация и показва колко пъти е по-вероятно при отрицателен резултат изследваният да е здрав. По този показател стойностите на ЕМА и anti-eTG са най-добри (Таблица 13).



Фигура 25. Имуносерологична чувствителност на EMA, anti-tTG, anti-eTG и GAF3X от клас IgA при пациенти с ДХ.



Фигура 26. Имуносерологична специфичност на EMA, anti-tTG, anti-eTG и GAF3X от клас IgA при пациенти с ДХ.



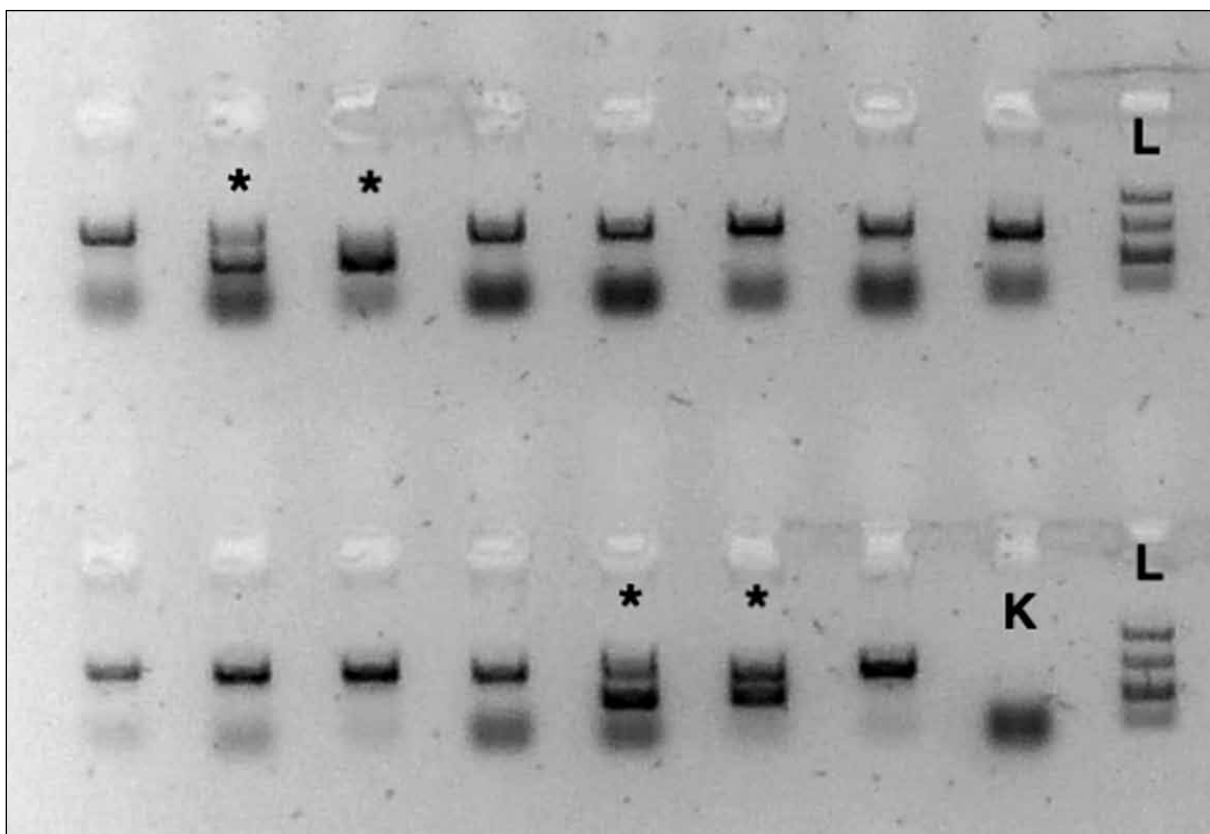
Фигура 27. ИИФ върху маймунски хранопровод, демонстрираща позитивни ЕМА при пациент с ДХ.

5.5. Имуногенетично проучване

HLA-DQB1 типизиране бе проведено при 37 болни с ДХ и 41 здрави контроли (Таблица 15 и Фигура 28). Резултатите показват, че сред българската ДХ популация DQB1*02 алелът и DQ2 серологичната специфичност имат предразполагащ характер, докато DQB1*03 и DQ7 играят протективна роля (Таблица 16 и Таблица 17). DQ2/DQ8 демонстрира 100% чувствителност, но много ниска специфичност (56%). Това обуславя и тяхната висока NPV от 100%, но ниска PPV (67.3%) със сравнително добра точност (V) от 76.9% (Таблица 18). От практическа гледна точка, за изключване на заболяването прави впечатление стойността на $LR(-) = 0$.

Таблица 15. HLA типизиране – изследвана популация.

	Изследвана група	Контролна група
Брой пациенти	37	41
Мъже	24 (65%)	22 (54%)
Жени	13 (35%)	19 (46%)
Особености	ДХ	клинично здрави
Материал	венозна кръв	венозна кръв



Фигура 28. Отчитане на резултати от агарозен гел при HLA типизиране чрез PCR-SSP.

Легенда: К = негативна контрола; L = Ladder = ДНК маркер, съдържащ фрагменти с точно определен размер. Гнезда * съдържат праймери, които амплифицират HLA-DQB1*02 (DQ2) и DQB1*06 (DQ6) алели.

Таблица 16. HLA типизиране при пациенти с ДХ.

		честота ДХ пациенти 2n = 74	честота Контролна група 2n = 82	OR	Pc
HLA-алелна група	DQB1*02	0.55405	0.17073	4.82	Pc<0.001
	DQB1*03	0.13514	0.39024	0.20	Pc<0.001
	DQB1*04	0	0.03659		ns
	DQB1*05	0.16216	0.21951		ns
	DQB1*06	0.14865	0.18293		ns
Серологична специфичност	DQ2	0.55405	0.17073	4.82	Pc<0.001
	DQ4	0	0.03659		ns
	DQ5	0.16216	0.21951		ns
	DQ6	0.14865	0.18293		ns
	DQ7	0.09459	0.26829	0.27	Pc<0.001
	DQ8	0.05405	0.09756		ns
	DQ9	0	0.02439		ns

Легенда: OR = odds ratio; Pc = коригирана P ст-т по Бонферони при множествени сравнения; ns = несигнификантна разлика

Таблица 17. Предразполагащи и протективни HLA алели и серологична специфичност.

	HLA алел/серологична специфичност	OR	Pc
Предразполагащи	DQB1*02	4.82	Pc<0.001
	DQ2	4.82	Pc<0.001
Протективни	DQB1*03	0.20	Pc<0.001
	DQ7	0.27	Pc<0.001

Легенда: OR = odds ratio; Pc = коригирана P ст-т по Бонферони при множествени сравнения; ns = несигнификантна разлика.

Таблица 18. Диагностична стойност на HLA DQ2 и DQ8.

HLA серологична специфичност	DQ2 (95% CI)	DQ8 (95% CI)	DQ2/8 (95% CI)
Чувствителност	91.9% (78.1 – 98.3)	8.1% (1.7 – 21.9)	100% (90.5 – 100)
Специфичност	63.4% (46.9 – 77.9)	80.5% (65.1 – 91.1)	56.1% (39.8 – 71.5)
PPV	69.4% (60 – 77.4)	27.2% (9.7 – 56.7)	67.3% (59.3 – 74.4)
NPV	89.7% (74.1 – 96.3)	49.3% (44.8 – 53.7)	100%
Точност (V)	76.9% (66 – 85.7)	46.2% (34.8 – 57.8)	76.9% (66 – 85.7)
LR +	2.51 (1.66 – 3.80)	0.42 (0.12 – 1.45)	2.28 (1.61 – 3.22)
LR -	0.13 (0.04 – 0.39)	1.14 (0.96 – 1.36)	0

Легенда: PPV = Positive Predictive Value; NPV = Negative Predictive Value; LR+ = Positive Likelihood Ratio; LR- = Negative Likelihood Ratio; CI = Confidence Interval.

5.6. Качество на живот

Всички 16 попълнени въпросници за определяне на Дерматологичния индекс за качеството на живот (DLQI) се приемат за валидни, тъй като липсват въпросници с повече от един неотговорен въпрос.

Резултатите за всички, попълнили въпросника, показват средна стойност на индекса от 19. Според инструкциите за тълкуване на резултатите от DLQI този резултат означава, че ДХ има „*много голям ефект върху живота*” на пациентите в изследваната група.

ДХ има „много голям ефект върху живота на пациента” в 10 от 16 случая в изследваната група. Шест от пациентите са отбелязали отговори, които показват „изключително голям ефект” на заболяването върху живота (Фигура 29). В групата от пациенти, попълнили въпросника, липсват такива, върху които заболяването да няма „никакъв ефект”.



Фигура 29. Качество на живот при пациенти с ДХ

Тълкуване на отделните категории на DLQI въпросника.

DLQI може да бъде анализиран в шест категории – „Симптоми и чувства”, „Ежедневни дейности”, „Свободно време”, „Работа и училище”, „Лични взаимоотношения” и „Лечение”. Средните резултати за всяка категория са систематизирани в Таблица 19.

Таблица 19. DLQI резултати по категории.

Категория	Въпроси	Резултат* (точки)	Тежест** (%)
Симптоми и чувства	1 и 2	5	83%
Ежедневни дейности	3 и 4	3.1	52%
Свободно време	5 и 6	3	50%
Работа и училище	7	1.7	57%
Лични взаимоотношения	8 и 9	4.1	68%
Лечение	10	1.8	60%

* осреднен резултат в точки за категорията

**осреднен процент от максималния брой точки за категорията

Сравнение по възраст и пол

При обработка на всички въпросници, в изследваната група от 16 пациенти не се откриват тенденции или статистически значими разлики в засягането на качеството на живот по възраст и/или пол.

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1. Епидемиологично проучване

ДХ се среща най-често при пациенти от северноевропейски произход, като разпространението в определени популации надхвърля 39 на 100 000 души, а новооткритите случаи достигат до 2.6 на 100 000 души годишно [266, 267]. Повечето епидемиологични проучвания показват, че заболяването засяга до два пъти по-често мъже, отколкото жени [27]. ДХ се развива във всички възрасти, но по-често у млади индивиди на възраст между 30-40 години [35].

Липсват систематизирани епидемиологични и демографски данни за страната ни. Резултатите потвърждават, че ДХ е сравнително рядка диагноза сред българското население (6 случая на година) и една от по-редките АИБД (7%). На тези факти може би се дължи и прекомерното забавяне на диагнозата от средно 3 години. Средно повече мъже (1.7 : 1) заболяват от ДХ, но това не е валидно за възрастовия диапазон до 20 г., където преобладават жените. Тези резултати съответстват на публикуваните данни сред кавказката популация [100]. Интересен е фактът, че най-много болни попадат във възрастовия диапазон между 61-70 г, където съотношението мъже : жени почти се изравнява (1.2 : 1), тъй като това е и групата с най-много новодиагностицирани жени. Тези резултати са по-високи от повечето публикувани данни. Въпреки това, от ДХ боледуват всички възрастови групи. Прави впечатление, че болшинството от пациентите с ДХ са етнически българи, докато малцинствата са представени предимно от етнически турци. Това е в противовес с данните за българските пациенти с пемфигус, където преобладават етническите българи, но ромската популация е преобладаваща сред малцинствата [37].

6.2. Клинични проучвания

ДХ се характеризира със силно сърбящ полиморфен обрив, който се локализира симетрично, предимно по кожата на екстензорните повърхности на крайниците, гърба и седалищната област. Често са налице еритем, папули и уртикариални плаки, като обикновено обривът се предшества от сърбеж и парене [76–78]. Типичните херпетиформено сгрупирани везикули върху еритемна основа рядко се наблюдават интактни, поради сърбящия характер на лезиите. Мехурите обикновено се разкъсват при разчесване и техният ексудат засъхва с образуване на корусти. Често се наблюдава постлезионелна дисхромия. Нерядко по лигавицата на устната кухина се наблюдават афтозни промени, както и аномалии в зъбния статус, които включват различни по степен дефекти на емайла и по-често развитие на зъбни кариеси. Данните от клиничното проучване потвърждават, че ДХ е сърбяща дерматоза, която практически може да засегне почти всяка област на тялото, но най-често ангажира крайниците и много рядко лигавиците. Установи се сравнително често засягане на главата в областта на границата между гладка кожа и капилициум (hairline zone) (Фигура 9). Този тип на засягане много наподобява емблематичните в дерматологията „корони“ - psoriatica/seborrheica/Veneris (syphilitica) [268, 269]. Това ни даде основание да предложим понятието „*corona herpetiformis*”. Диагностицирането на пациенти с ДХ в България не е своевременно и се забавя средно с цели 36 месеца. Тези факти допринасят за наблюдавания еволютивен полиморфизъм на кожните лезии.

В литературата има предимно единични докладвани случаи на акрална пурпура сред ДХ пациенти. Систематизираното ни проучване показва, че акралната дерматоскопия демонстрира висока чувствителност при българските пациенти с ДХ. Тези наблюдения направиха възможно включването на акралната пурпура като клиничен критерий в първия

европейски консенсус за ДХ (S2k guideline for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis, финансиран от EADV, в процес на финализиране). Тъй като наблюдаваната пурпура често е незабележима с невъоръжено око, препоръчва се рутинно провеждане на акрална дерматоскопия при суспектни за ДХ пациенти.

При болните с ДХ може да се проявят и белези на ГЕ с основен симптом стеаторея, поради нарушеното смилане на мазнините, както и дефицит на желязо и витамини. Освен подлежащата цьолиакия, ДХ често се асоциира и с други заболявания. Познаването на асоциираните заболявания и свързаните рискове е изключително важно за правилното проследяване на пациенти с ДХ. Изследваните български пациенти с ДХ страдат предимно от артериална хипертония, заболявания на щитовидната жлеза, ГЕ и захарен диабет (Таблица 12). Имайки предвид, че ДХ е кожна форма на Ц, диагнозата на ГЕ не е изненадваща. Литературните данни потвърждават, че няколко състояния, включително автоимунни заболявания като тиропатии, захарен диабет тип 1, Адисонова болест и мултиендокринни синдроми, както и лимфопролиферативни заболявания и хипоспленизъм, демонстрират повишено разпространение при пациенти с Ц и ДХ [100, 270–273]. Сред тях най-често се наблюдава субклинична тиреоидна болест. Поради тази причина, всички пациенти с ДХ трябва да бъдат насочено изследвани в насока заболяване на щитовидната жлеза, поне чрез измерване на TSH. Тъй като лимфопролиферативните заболявания са по-малко разпространени при ДХ, отколкото при Ц, рутинна оценка в насока лимфоми не се препоръчва, освен ако няма клинично подозрение.

Интересен факт е, че пациентите с ДХ имат по-ниска от очакваната коригирана спрямо възрастта смъртност, вероятно като резултат от променената диета и начин на живот в резултат на болестта [34]. Въпреки това, диетата на пациенти с ДХ остава предимно личен избор в съчетание с териториални възможности и национални регулации. Доказано е, че

диетата на болните от цьолиакия се основава на регионалните традиции и стилове за приготвяне на храна [274]. Безглутеновите продукти често имат по-високи нива на липиди, захар и сол, за да подобрят вкусовите качества и консистенция на храната, което може да доведе до прекомерна консумация на хиперкалорични и хиперлипидни храни при пациенти с ДХ. Това може да има отрицателно въздействие върху кардиометаболичните рискови фактори като затлъстяване, серумни липидни нива, инсулинова резистентност, метаболитен синдром и атеросклероза [275–279]. В допълнение, лечението с дапсон може да има тежки странични ефекти при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

Следователно, при мъже над 40 и жени над 50-годишна възраст, медицинската история следва да се фокусира върху рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания (тютюнопушене, хипертония, диабет, хиперлипидемия и хиперурикемия) и върху оценката на сърдечно-съдовия статус по време на диагностициране и проследяване.

Тълкуването на хистологичната находка при пациенти с ДХ само по себе си не е лесен процес. При изследваните български пациенти най-често се наблюдаваше субепидермално отлепване и/или неутрофилни микроабсцеси в папиларна дерма. През 50^{те} години на 20^{ти} век, Pierard описва струпването на неутрофили в дермалните папили, което е значително изразено при по-свежи уртикариални лезии [6, 280]. В днешно време микроабсцесите на Pierard са отличителен хистопатологичен белег при пациенти с ДХ [76, 78]. Понякога във възпалителния инфилтрат може да присъстват еозинофили, което затруднява диференциалната диагноза с булозен пемфигоид [157]. В практическо-диагностичен план, за хистологичен анализ се препоръчва взимането на кожен материал от еритемен или еритемо-папулозен участък в съседство до мехур [5]. Това дава възможност за отграничаване на микроабсцесите на Pierard в хистологичния препарат. При биопсиране на везикули се демонстрира

субепидермален мехур, което затруднява разграничаването на ДХ от други булозни дерматози със сходно ниво на разцепване.

Трябва да се отбележи, че хистопатологичната картина от кожна лезия е по-скоро с насочващ, отколкото с диагностичен характер, тъй като се наблюдава сходство с находката при други АИБД като линейната IgA булозна дерматоза и булозната епидермолиза [76, 88, 20]. В допълнение, Warren и Cockerell демонстрират, че хистопатологичната картина е неспецифична при над 30% от случаите, разкриваща само периваскуларен лимфоцитен инфилтрат и минимално възпаление в дермалните папили [158]. За златен стандарт в диагностиката на ДХ е прието наличието на положителна ДИФ находка, поради което хистопатологичното изследване следва винаги да се извършва успоредно с ДИФ на перилезионелна кожа [76, 88].

6.3. Имунофлуоресцентно проучване

През 1969 г. Van der Meer описва наличието на грануларни отлагания от IgA в папиларна дерма при пациенти с ДХ [9], което позволява за първи път неговото отдиференциране от линейната IgA булозна дерматоза [62]. При пациенти с ДХ се срещат няколко специфични ДИФ модела: 1) грануларно отлагане на IgA в купола на дермалните папили; 2) грануларно отлагане на IgA по ДЕГ; 3) грануларно отлагане на IgA по ДЕГ с акцентуиране на дермалните папили; 4) фибриларно отлагане на IgA, предимно в областта на дермалните папили [20, 40, 281, 282]. Последният тип отлагане се среща по-често при пациенти от азиатски произход [162]. Други видове имунни отлагания, които могат да бъдат наблюдавани при ДИФ, са наличието на периваскуларни IgA депозити в горна дерма, както и на грануларно отлагане на IgM или C3 по ДЕГ и/или в дермалните папили.

Находката от ДИФ анализа сред българската популация показва сходства с описаните в литературата резултати сред кавказката раса, но и в същото време се наблюдават и някои особености. За първи път се описват 3 вида отлагания на IgA сред българската популация с ДХ, а именно грануларен, фибриларен и смесен. Най-често срещаният вид имунни отлагания на IgA, установен чрез ДИФ при българските пациенти с ДХ, е грануларният тип с локализация по хода на ДЕГ и в купола на дермалните папили (Фигура 21). Макар и рядко, фибриларният тип IgA отлагания, характерен за японските пациенти с ДХ, се среща и в българската популация (Фигура 22). Видовете и начинът на отлагане на IgA са разнородни сред българската популация с ДХ и тяхното разпознаване и определяне е важно за своевременната и точна диагноза на заболяването.

ДИФ при ДХ има някои специфики, които са от изключителна важност за интерпретация на резултатите и последваща диагноза. Биопсия за ДИФ при ДХ следва да се извършва върху перилезионелна кожа, тъй като в областта на лезиите е възможно отстраняване на имуноглобулините от възпалителните клетки [20]. В допълнение, пациентите, подлежащи на биопсия, трябва да бъдат на нормална диета, поради риск от изчезване на отлаганията от IgA в кожата. Ако пациентът е на безглутенова диета, трябва да се приложи нормална диета и биопсията да се извърши най-рано след един месец.

ДИФ при ДХ има диагностична чувствителност и специфичност близки до 100%. Освен това, съгласно насоките на ESPGHAN, положителен ДИФ при пациент със съмнение за ДХ позволява диагностициране на ГЕ без необходимост от дуоденална биопсия [118]. Фалшиво-негативни резултати се наблюдават при по-малко от 5% от биопсичните проби [283]. В случай на негативен ДИФ при високо-суспектни за ДХ пациенти се препоръчва ревизиране на мястото за биопсия. В изолирани случаи в литературата се съобщава за пациенти с ДХ и негативен ДИФ [284–286]. В

подобни ситуации, комбинацията от клинични, хистопатологични и серологични данни, заедно с цялостно изследване в насока ГЕ, може да подпомогне поставянето на коректна диагноза.

6.4. Имуносерологично проучване

Имуносерологичните методи се използват за скрининг, диагностика и проследяване на пациенти с ДХ и ГЕ [39, 143]. Пациентите с ДХ обикновено позитивират повечето специфични за ГЕ антитела [20]. Специфичните циркулиращи антитела са най-често от клас IgA и по-рядко IgG. Сред тях, ЕМА, anti-tTG и anti-eTG антителата се считат за най-чувствителни и специфични и трябва да бъдат изследвани като първа линия на серологично тестване при пациенти със съмнение за ДХ [5]. В допълнение, титърът на антиендомизиумните и anti-tTG антителата корелира със степента на кожното засягане и с тежестта на асоциираната глютен-сензитивна ентеропатия. При пациенти с негативен резултат за серумни anti-tTG антитела, глютеновата провокация води до позитивиране на антителата. Нашите резултати потвърждават високата диагностична стойност на ЕМА, anti-tTG и anti-eTG при пациенти с ДХ. Anti-ЕМА, anti-tTG и anti-eTG IgA-антителата демонстрират добра специфичност за диагнозата ДХ. Поради спецификата на методиката, те могат да се използват както за диагностика, така и за имуно-серологичен скрининг на пациентите с ДХ.

Известните от миналото IgA-антиглиадинови (AGA) и IgA-антиретикулинови (ARA) антитела понастоящем имат ограничено диагностично приложение, тъй като не са достатъчно специфични за заболяването [20, 287]. Новото поколение деамидирани глиадинови антитела anti-DGP и anti-GAF3X не показват по-добри диагностични

показатели за ДХ в сравнение с ЕМА, anti-tTG и anti-eTG. Настоящите резултати и публикувани такива потвърждават това твърдение [281, 281, 288]. Следователно, на този етап не може да препоръчаме изследването на anti-GAF3X в рутинната практика за диагностициране на ДХ.

6.5. Имуногенетично проучване

Редица проучвания демонстрират, че ДХ и ГЕ се срещат у генетично предразположени индивиди, носители на HLA DQ2 или DQ8 [289, 290]. Наличието на двата алела осигурява чувствителност близка до 100% с висока отрицателна прогностична стойност, т.е. при индивиди, които не носят нито един от гореспоменатите алели може да се изключи диагнозата ДХ и ГЕ [52, 62, 290]. От друга страна, DQ2 и DQ8 алелите се срещат при около 30% от общата популация, което обуславя ниската им положителна прогностична стойност по отношение на диагностицирането на ДХ.

Проведеното имуногенетично проучване потвърждава, че HLA DQ2/DQ8 демонстрира висока NPV и ниска PPV сред българската популация. Поради тази причина HLA типизирането не е подходящо за рутинната диагностична практика, но е ценно изследване за изключване на ДХ и при български пациенти. Тези резултати са съпоставими с литературните данни относно кавказката раса, и са сравнително приложими сред нашите географски ширини. От друга страна, азиатските пациенти демонстрират различни резултати при HLA типизиране и това трябва да се има предвид от практическа гледна точка, предвид имиграцията и широката глобализация [162]. Интересен е резултатът, че HLA DQ7, който в българската популация в хаплотип с DRB1*11 е протективен за развитие на различни автоимунни заболявания (пемфигус, системен лупус

еритематозус, инсулинзависим захарен диабет, множествена склероза), има статистически значим протективен ефект и при ДХ [291].

6.6. Диагностичен алгоритъм

На база получените резултати и данни от множество клинични, хистологични, имунохистохимични, генетични и серологични проучвания, натрупани през последните две десетилетия, се изработи съвременен диагностичен алгоритъм за диагноза на ДХ (Фигура 30). При пациенти с клинични и/или хистопатологични данни за ДХ следва да се проведе ДИФ от перилезионелна кожа и серологични изследвания на anti-eTG, или anti-tTG антитела, успоредно с общ титър на IgA. В зависимост от находката диагностичният алгоритъм следва определени насоки:

1) При типична ДИФ находка и при положителни тестове за anti-eTG или anti-tTG може да се потвърди диагнозата ДХ и съответно ГЕ.

2) В случай на типични ДИФ резултати, но отрицателни anti-eTG/tTG антитела се препоръчва HLA типизиране (HLA DQ2 и DQ8). При отрицателни HLA резултати ДХ може да бъде изключен, но при положителни такива, пациентите трябва да бъдат допълнително изследвани. По-конкретно, налага се изследване на ЕМА антитела, с цел изключване на предишен фалшиво-отрицателен резултат за anti-eTG или anti-tTG антитела. Положителни ЕМА антитела са потвърдителни за ДХ. При отрицателни стойности следва да се спазват указанията за диагностициране на ГЕ, включително прилагането на тънкочревна биопсия.

3) В случай на негативен ДИФ и наличие на anti-eTG/tTG антитела, се препоръчва HLA типизиране. При отрицателен резултат, диагнозата ДХ може да бъде изключена. При положителен такъв, пациентите следва да бъдат допълнително изследвани посредством нова перилезионелна кожна

биопсия за ДИФ, с цел изключване на фалшиво-отрицателни резултати, дължащи се на неправилен избор на кожен участък при предишната кожна биопсия. В случай, че повторният ДИФ показва типични данни за ДХ, диагнозата може да бъде потвърдена. При повторен негативен резултат, в съответствие с указанията за диагностициране на ГЕ, се препоръчва биопсия на дванадесетопръстника.

4) При негативен ДИФ и отрицателни anti-eTG/tTG, ДХ следва да бъде изключен и клиничните и хистопатологични находки на пациентите трябва да бъдат преразгледани в насока диагноза на друго заболяване.



Фигура 30. Диагностичен алгоритъм при ДХ.

Anti-eTG, anti-TTG и ЕМА показват най-високи и сравними диагностични показатели по отношение на ДХ. Поради тази причина, достъпността на даденото изследване определя използването му. Изследването на ЕМА е по-трудоемко и изисква специализиран персонал, поради което условно е поставено по-надолу в диагностичния алгоритъм.

Различните глиадинови антитела, в това число и деамидираните като anti-GAF3X, демонстрират ниска диагностична стойност по отношение на ДХ [51, 292]. Поради тази причина, те не намират основно място в съвременния диагностичен алгоритъм.

Наличието на IgA се счита за изискване в патогенезата на ДХ. Към днешна дата не се съобщават за случаи на пълен IgA дефицит при ДХ. Има доклади за частичен IgA дефицит, който не пречи за формирането на достатъчно високи титри от специфични IgA антитела и развитието на ДХ [51, 293]. Поради тази причина, изследването на тоталните нива на IgA е препоръчително, но не е задължително.

Провеждането на хистологично изследване не е със задължителен характер при поставянето на диагнозата, но предоставя ценна информация в диференциално-диагностичен план.

Тъй като ДХ се възприема за кожна проява на ГЕ, според най-актуалните консенсуси за заболяването се възприема, че при пациент с доказана диагноза ДХ, не е необходимо провеждане на дуоденална биопсия за потвърждаване на ГЕ [118]. Въпреки това, при съмнителни случаи на ДХ трябва да се приложат всички диагностични методи, които са необходими за диагностициране на ГЕ, включително биопсия на дванадесетопръстника. Такава биопсия трябва да се извърши и в случай на предполагаеми стомашно-чревни усложнения, в т.ч. лимфом.

6.7. Стандартизирани скали

На този етап няма специализирани скали и въпросници за оценка на тежестта и качеството на живот при пациенти с ДХ. В процеса на търсене бяха установени две неточности. При ABSIS, скалата за оценка на тежестта при хранене е обърната. На въпрос номер 7 от DLQI, отговор „Много“ трябва да се промени на „Доста“, за да съответства на общата легенда за точкуване. Правилното точкуване е описано в Таблица 7. Съответните автори на ABSIS и DLQI са уведомени за откритите неточности.

6.8. Качество на живот

Качество на живот при дерматитис херпетиформис

Средната стойност на DLQI от 19 в изследваната група показва, че ДХ има *„много голям ефект върху живота“* на пациентите. На пръв поглед резултатът не изглежда напълно логичен, с оглед на факта, че се касае за болни със сравнително по-леко засягане на кожата в сравнение с други АИБД като пемфигус и булозен пемфигоид. Предвид данните, че диагнозата на ДХ в България се забавя около 3 години в комбинация с обикаляне по лечебни заведения, включване на неефективни терапии и субективни оплаквания като интензивен сърбеж, допринасят за нарушаване на нормалния ежедневен ритъм.

Шест от пациентите са отбелязали отговори, които показват *„изключително голям ефект“* на заболяването върху живота, а при 10 ефектът е *„много голям“*. Установеното чрез DLQI силно нарушено качество на живот показва необходимостта да се обръща внимание както на обективните клинични данни, така и на субективните усещания на болните.

Тълкуване на отделните категории на DLQI въпросника

В наблюдаваната група от пациенти, ДХ има най-голям ефект върху категории „симптоми и чувства” и „лични взаимоотношения”, но няма нито една област от изследваните в проучването, която да не е засегната в голяма степен.

Изключително разнообразни са причините за значителното понижаване на качеството на живот във всички негови аспекти, измерено чрез въпросника DLQI и това се дължи на множество взаимосвързани фактори.

Категория „Симптоми и чувства” обръща внимание върху субективните усещания на пациентите като сърбеж, болка, дразнене или парене на кожата. Тези оплаквания са налице при всички изследвани болни.

Субективните усещания отстрана на кожата биха могли да доведат до сериозни и дълготрайни нарушения в съня на болните, до влошаване на концентрацията, затрудняване извършването на нормални служебни дейности, а в някои случаи и до невротизиране. Непреодолимото желание за намаляване на тези симптоми може да доведе до непрестанно разчесване на кожата, включително и на публични места, на работното място и др.

Във втория въпрос от категорията са обобщени редица проблеми, с които болните от хронични дерматози се сблъскват ежедневно. Смущението от лезии по откритите части на тялото може да е изключително голямо, дори и пораженията по кожата да са с малки размери. В българското общество лисват достатъчна информираност по отношение на кожните болести, които интуитивно се възприемат от околните като „заразни”, поради което болните с хронични дерматози, имащи патологични изменения по кожата на видими места, ежедневно се сблъскват с негативно отношение.

В този контекст, разбираеми са резултатите, които показват, че абсолютно всички анкетирани са дали в различна степен положителен отговор най-малко на един от двата въпроса от категорията.

Категория „Ежедневни дейности” насочва вниманието към всекидневните грижи за дома, пазаруването и избора на дрехи. Резултатите показват, че заболяването оказва влияние върху ежедневните дейности на пациентите, на които се налага да съобразяват всеки аспект от бита си със заболяването, което имат. Въпросникът е насочен към събитията от последната седмица преди попълването му, което се извършва в първия ден на хоспитализацията на пациентите. Подготовката за самото постъпване в болницата също отнема време и влияе върху обичайните дейности, които пациентът извършва.

Изборът на дрехи в голяма степен зависи от наличието на лезии по видимите части на кожата – крайници, лице, капителиум. Промените по кожата могат да доведат до силни неприятни усещания при допир с дрехите. Някои болни се принуждават да носят дрехи, покриващи крайниците им дори в най-топлите месеци на годината.

Изключително важно значение има хоспитализацията и за нормалния работен или учебен ритъм на болния, което се отразява на резултатите в категория „Работа и училище” и при пациентите в изследваната група. Отсъствието на болния от работното му място за дълги периоди от време води до финансови загуби, както и до проблеми с работодателя.

Категория „Свободно време” включва въпроси, които се отнасят до социалните контакти на пациентите и практикуването на различни видове спорт. В тази категорията се намери умерено засягане при пациентите в изследваната група.

В категорията „Лични взаимоотношения” се обръща внимание на възникналите проблеми между пациентите и техните партньори, близки приятели и полнини, както и на затруднения в сексуалния живот.

В грижите за хронично болен пациент почти винаги се включват най-близките хора на пациента – партньора, роднините, понякога и близки приятели. Всеки един от факторите, посочени по-горе, може да доведе до влошаване на взаимоотношенията на болния с най-близките му хора. На първо място повишената раздразнителност на хронично болния е предпоставка за възникване на конфликти от всякакво естество. Споменатите вече затруднения при всекидневното прилагане на локални терапевтични средства също могат да допринесат за това. Проблемите, които възникват в работата на болния обикновено се отразяват финансово на цялото семейство.

Причините за затруднения в сексуалния живот при болните с хронични дерматози са комплексни. Ролята на кожата в сексуалния акт е огромна, а някои я определят като най-големия сексуален орган. Болната кожа намалява самочувствието, а в някои случаи води до отблъскване на сексуалния партньор. В нашето проучване голяма част от болните са посочили отговор „много“ на въпроса „До каква степен състоянието на кожата ви причини затруднения в сексуалния ви живот?“.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от многобройните проучвания, проведени през последните 130 години, патогенетичните механизми на херпетиформния дерматит все още остават енигма за медицинската наука. Вероятни причини за това са ниската честота и хетерогенен характер на заболяването. Въпреки това, последните две десетилетия бележат неимоверен прогрес, както в етиопатогенетичен аспект, така и в клинично-диагностична насока.

Проведеното епидемиологично проучване поставя ДХ сред по-редките АИБД. Етническото стратифициране трасира насоки за бъдещи изследвания на засегнатите групи. Клиничните проучвания изясняват предилекционните места на засягане, еволютивния полиморфизъм на кожните промени и насочват вниманието към по-рядко изследвани прояви като тези на дентицията. Установява се, че акралната дерматоскопия е сравнително бърз, лесно достъпен и достоверен метод при диагностиката на ДХ, който позволява визуализиране на характерни пурпурични изменения по кожата на пръстите на ръцете и краката. Направените генетични изследвания разкриват, че HLA DQ2/DQ8 типизирането е изключително полезен скриниращ инструмент сред българската популация в случаите на необходимост от изключване на заболяването.

Описаните имуофлуоресценти находки са от изключителна важност, имайки предвид, че ДИФ е златният стандарт за поставяне на диагнозата на ДХ. Видовете и начинът на отлагане на IgA са разнородни сред българската популация с ДХ и тяхното разпознаване и определяне е важно за своевременната и точна диагноза на заболяването. Циркулиращите ЕМА, anti-tTG и anti-eTG се оказват имуносерологични маркери с много добра диагностична стойност сред българската популация. Познаването на

асоциираните заболявания и терапевтични опции е важно за правилното проследяване на пациентите с ДХ.

Не на последно място, качеството на живот на българските пациенти с ДХ е силно засегнато. За този факт допринася също забавянето на диагнозата, което нарушава цялостния ежедневен ритъм на пациентите за по-продължителен период.

Надяваме се, че тези данни ще допринесат за по-доброто разбиране на ДХ сред българската популация и за своевременното поставяне на диагнозата.

8. ИЗВОДИ

1. ДХ остава сравнително рядко заболяване, което се среща във всички възрастови групи.
2. ДХ демонстрира по-висока честота при мъжкия пол, но това не е валидно за възрастовия диапазон под 20 г. Изненадващо, най-много болни попадат във възрастовата група между 61-70 г, където съотношението на половете почти се изравнява.
3. ДХ е сърбяща дерматоза, която практически може да засегне почти всяка област на тялото, но най-често засяга крайниците в областта на лакти и колене и изключително рядко лигавиците. Сравнително често се засяга границата между гладка и окосмена кожа на главата под формата на „корона херпетиформис“. Нерядка локализация на лезиите са пубисната област и ингвиналните гънки.
4. Акралната дерматоскопия демонстрира висока чувствителност при пациенти с ДХ. Тъй като акралната пурпура често е незабележима с невъоразено око, препоръчва се рутинна дерматоскопия при suspectни за ДХ пациенти.
5. Най-често срещаният вид имунни отлагания на IgA, установен чрез ДИФ при българските пациенти с ДХ, е грануларният тип с локализация по хода на ДЕГ и в купола на дермалните папили. Макар и рядко, фибриларният тип IgA отлагания, характерен за японските пациенти, се среща и в българската популация. Видовете IgA отлагания са разнородни и тяхното разпознаване е важно за своевременната диагноза.
6. Серумните ЕМА, anti-tTG и anti-eTG IgA-антитела демонстрират добър диагностициращ и скриниращ потенциал.
7. Anti-GAF3X антителата демонстрират сравнително ниски диагностициращи показатели и не се препоръчват в рутинната практика.
8. HLA DQ2/DQ8 чувствителности корелират с публикуваните данни за кавкзката раса, като само HLA DQ2 има стойност на статистически значим предразполагащ фактор в българската популация от изследваните серологични специфичности. Поради високата си NPV,

HLA DQ2/8 генотипизирането е приложимо при диагностиката на ДХ, в определени случаи, изискващи изключване на заболяването.

9. HLA DQ7, който в българската популация в хаплотип с DRB1*11 е протективен за развитие на автоимунни заболявания, има статистически значим протективен ефект и за ДХ.
10. ДХ оказва значим негативен ефект върху качеството на живот на пациентите, засягайки всички аспекти от ежедневието им. Тези показатели са важни, имайки предвид, че диагностицирането на ДХ в България не е своевременно.

9. ПРИНОСИ

Приоритетни научни приноси с оригинален характер

1. Проведено е първото мащабно епидемиологично проучване, обхващащо над 15 годишен период при голяма група пациенти с ДХ в България.
2. За първи път у нас са анализирани клиничко-морфологичните данни на голям брой пациенти с ДХ.
3. За първи път се провежда систематизирано дерматоскопско проучване при проспективна серия от пациенти с ДХ.
4. За първи път в България се провежда ДИФ проучване при голяма група пациенти с ДХ.
5. За първи път се описват 3 вида отлагания на IgA сред българската популация с ДХ – грануларен, фибриларен и смесен.
6. За първи път у нас се изследват серумни anti-eTG и anti-GAF3X антитела при пациенти с ДХ и се определя тяхната диагностична стойност.
7. За първи път в страната се изследва имуносерологичен панел от антитела, включващ ЕМА, anti-TTG, anti-eTG и anti-GAF3X.
8. За първи път у нас е проведено систематизирано HLA типизиране при голяма група пациенти с ДХ.
9. За първи път е оценено качеството на живот при голяма група новодиагностицирани пациенти с ДХ.

Приноси с потвърдителен и теоретичен характер

1. Проучен е спектърът на асоциираните с ДХ заболявания сред българската популация.
2. За първи път у нас е описан случай на ДХ с фибриларен тип имунореактанти.

Приноси с научно-приложен характер

1. Акраланта пурпура се включва като клиничен критерий в първия европейски консенсус за ДХ.
2. Дерматоскопията се включва като диагностичен метод в първия европейски консенсус за ДХ.
3. Създаден е алгоритъм за диагностика на ДХ, адаптиран към провежданите в България клинични и имунологични изследвания.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Duhring LA. Dermatitis herpetiformis. *J Am Med Assoc* 1884; 3: 225–229.
2. Holubar K. History of dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1991; 9: 273–277.
3. Gee S. On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1888; 24: 17–20.
4. Civatte A. [Histopathological diagnosis of the polymorphic painful dermatitis, Duhring-Brocq disease.]. *Ann Dermatol Syphil* 1943; 3: 1–30.
5. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 865–877.
6. Pierard J, Dupont A, Fontaine A. [Criteria for the histopathological diagnosis of Duhring's dermatitis herpetiformis & erythema multiforme]. *Arch Belg Dermatol Syphiligr* 1957; 13: 370–390.
7. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395–402.
8. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet Lond Engl* 1966; 2: 1280–1282.
9. Van der Meer JB. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* 1969; 81: 493–503.
10. Fry L, Keir P, McMinn RM et al. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet Lond Engl* 1967; 2: 729–733.
11. Fry L, McMinn RM, Cowan JD et al. Effect of gluten-free diet on dermatological, intestinal, and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis. *Lancet Lond Engl* 1968; 1: 557–561.
12. Costello M. Dermatitis herpetiformis treated with sulphapyridine. *Arch Dermatol Syphil* 1940; 41: 134.
13. Katz SI, Strober W. The pathogenesis of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 63–75.
14. Chorzelski TP, Jablonska S. IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood). *Br J Dermatol* 1979; 101: 535–542.
15. Kumar V, Beutner EH, Chorzelski TP. Antiendomysial antibody-useful serological indicator of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol Res* 1987; 279: 454–458.

-
16. Kárpáti S, Meurer M, Stolz W et al. Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1469–1474.
 17. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
 18. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747–757.
 19. Kalis JB, Malkinson FD. Dermatitis herpetiformis: a commentary. *JAMA* 1983; 250: 217–221.
 20. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 257–265.
 21. Hervonen K, Karell K, Holopainen P et al. Concordance of dermatitis herpetiformis and celiac disease in monozygous twins. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 990–993.
 22. Bologna J. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier, 2018.
 23. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N et al. Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology* 1995; 109: 1333–1337.
 24. Shibahara M, Nanko H, Shimizu M et al. Dermatitis herpetiformis in Japan: an update. *Dermatol Basel Switz* 2002; 204: 37–42.
 25. Burrows D. The prevalence of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1972; 86: 437.
 26. Virta LJ, Kaukinen K, Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 933–938.
 27. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ et al. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1608–1610.
 28. West J, Fleming KM, Tata LJ et al. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 757–768.
 29. Salmi TT, 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.
 30. Reunala T, Salmi TT, Hervonen K et al. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease. *Nutrients* 2018; 10: 1–9.
 31. Singh P, Arora S, Lal S et al. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1539–1548.

-
32. Nisticò L, Fagnani C, Coto I et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803–808.
 33. Kurppa K, Koskinen O, Collin P et al. Changing phenotype of celiac disease after long-term gluten exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 500–503.
 34. Hervonen K, Alakoski A, Salmi TT et al. Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients: Mortality in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1331–1337.
 35. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2012; 30: 56–59.
 36. Lemberg D, Day AS, Bohane T. Coeliac disease presenting as dermatitis herpetiformis in infancy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 294–296.
 37. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J et al. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104–108.
 38. Мануелян К. Субепидермални автоимунни булозни дерматози с линейно отлагане на IgG по базалната мембрана: клинични, имунофлуоресцентни и имуносерологични проучвания. Дис., ДМ, София, МУ. 2014.
 39. Пантелеева Е. Диагностична стойност на имунологичните маркери за целиакия в детска възраст. Дис., ДМ, София, МУ. 2009.
 40. Влашев Д. Клинично значение на имунофлуоресцентните изследвания при някои булозни дерматози. Дис., ДМ, Пловдив, ВМИ. 1981.
 41. Дреновска К. Съвременни аспекти в етиопатогенезата, клиниката и диагностиката на пемфигус. Дис., ДМ, София, МУ. 2002.
 42. Shahid M, Drenovska K, Velikova T et al. Dermatitis herpetiformis in Bulgaria: Report of 78 patients. *J Invest Dermatol* 2017; 137: S280.
 43. Katz SI, Hertz KC, Rogentine N et al. HLA-B8 and dermatitis herpetiformis in patients with IgA deposits in skin. *Arch Dermatol* 1977; 113: 155–156.
 44. White AG, Barnetson RS, Da Costa JA et al. The incidence of HL-A antigens in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1973; 89: 133–136.
 45. Katz SI, Falchuk ZM, Dahl MV et al. HL-A8: a genetic link between dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972; 51: 2977–2980.
 46. Sachs JA, Awad J, McCloskey D et al. Different HLA associated gene combinations contribute to susceptibility for coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1986; 27: 515–520.

-
47. Hall RP, Sanders ME, Duquesnoy RJ et al. Alterations in HLA-DP and HLA-DQ antigen frequency in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 501–505.
 48. Kárpáti S, Kósnai I, Verkasalo M et al. HLA antigens, jejunal morphology and associated diseases in children with dermatitis herpetiformis. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 297–301.
 49. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972; 51: 1602–1605.
 50. Sárdy DM. Role of tissue (type 2) transglutaminase in the pathogenesis and diagnosis of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. 2002.
 51. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L et al. Dermatitis herpetiformis: novel perspectives. *Front Immunol* 2019; 10: 1290.
 52. Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini V et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 1–7.
 53. Dieterich W, Schuppan D, Laag E et al. Antibodies to Tissue Transglutaminase as Serologic Markers in Patients with Dermatitis Herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133–136.
 54. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1017–1024; quiz 1025–1026.
 55. Molberg O, Mcadam SN, Körner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713–717.
 56. Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA et al. Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1268–1271.
 57. Marietta EV, Camilleri MJ, Castro LA et al. Transglutaminase autoantibodies in dermatitis herpetiformis and celiac sprue. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 332–335.
 58. Olbricht SM, Flotte TJ, Collins AB et al. Dermatitis herpetiformis. Cutaneous deposition of polyclonal IgA1. *Arch Dermatol* 1986; 122: 418–421.
 59. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 865–877.
 60. Hall RP, Takeuchi F, Benbenisty KM et al. Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-Selectin, and TNF-alpha. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1331–1337.

-
61. Lira SA, Zalamea P, Heinrich JN et al. Expression of the chemokine N51/KC in the thymus and epidermis of transgenic mice results in marked infiltration of a single class of inflammatory cells. *J Exp Med* 1994; 180: 2039–2048.
 62. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001; 19: 728–736.
 63. Li J, Reantragoon R, Kostenko L et al. The frequency of mucosal-associated invariant T cells is selectively increased in dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 200–204.
 64. Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec J-Y et al. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40: 871–872.
 65. Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M et al. Il-17 expression in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 1–7.
 66. Amerio P, Verdolini R, Giangiacomi M et al. Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor-alpha in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 974–978.
 67. Dunne MR, Elliott L, Hussey S et al. Persistent Changes in Circulating and Intestinal $\gamma\delta$ T Cell Subsets, Invariant Natural Killer T Cells and Mucosal-Associated Invariant T Cells in Children and Adults with Coeliac Disease. *PLoS ONE* 2013; 8.
 68. Airola K, Vaalamo M, Reunala T et al. Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1, and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 184–189.
 69. Airola K, Reunala T, Salo S et al. Urokinase plasminogen activator is expressed by basal keratinocytes before interstitial collagenase, stromelysin-1, and laminin-5 in experimentally induced dermatitis herpetiformis lesions. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 7–11.
 70. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. Regulatory T cells in cutaneous immune responses. *J Dermatol Sci* 2011; 63: 75–82.
 71. Antiga E, Quaglino P, Pierini I et al. Regulatory T cells as well as IL-10 are reduced in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci* 2015; 77: 54–62.
 72. Hitomi K. Transglutaminases in skin epidermis. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 313–319.
 73. Nakajima K. Recent Advances in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 1–4.
 74. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 83–90.

-
75. Barbara H, Jonkman MF. Dermatitis herpetiformis. In: Jonkman MF, editor. Autoimmune bullous diseases: text and review. 1st ed. Springer International Publishing, 2016: 173–181.
76. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 523–531.
77. Yeh SW, Ahmed B, Sami N et al. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003; 16: 214–223.
78. Nicolas MEO, Krause PK, Gibson LE et al. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003; 42: 588–600.
79. Fabbri P, Caproni M. Dermatitis herpetiformis. Orphanet Encyclopedia 2005 <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-DermatitisHerpetiformis.pdf> (2 April 2019, date last accessed).
80. Tu H, Parmentier L, Stieger M et al. Acral purpura as leading clinical manifestation of dermatitis herpetiformis: report of two adult cases with a review of the literature. *Dermatol Basel Switz* 2013; 227: 1–4.
81. Criado PR, Chiacchio NGD, Santos LDN. Dermoscopy examination of petechial lesions in a patient with Dermatitis Herpetiformis. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 817–819.
82. Zaghi D, Witheiler D, Menter AM. Petechial eruption on fingers. *Dermatitis herpetiformis*. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1353–1354.
83. Pérez-García MP, Mateu-Puchades A, Soriano-Sarrió MP. A 26-year-old woman with palmar petechiae. *Int J Dermatol* 2013; 52: 1493–1494.
84. López Aventín D, Ilzarbe L, Herrero-González JE. Recurrent digital petechiae and weight loss in a young adult. *Gastroenterology* 2013; 144: e10-11.
85. Шахид М, Дреновска К, Серафимова Д и съавт. Акрална пурпура [презентация]. XXVII Софийски дерматологични дни. София, България. 2018.
86. Hull CM, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. In: Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier, 2018: 527–537.
87. Antiga E, Verdelli A, Calabrò A et al. Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr* 2013; 148: 163–169.
88. Caproni M, Antiga E, Melani L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 633–638.
89. Lähteenoja H, Irjala K, Viander M et al. Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 756–758.

-
90. Patinen P. Oral findings in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. 2004.
 91. Aine L, Reunala T, Mäki M. Dental enamel defects in children with dermatitis herpetiformis. *J Pediatr* 1991; 118: 572–574.
 92. Aine L, Mäki M, Reunala T. Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 25–27.
 93. Popp A, Mäki M. Gluten-induced extra-intestinal manifestations in potential celiac disease - celiac trait. *Nutrients* 2019; 11: 1–12.
 94. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–1743.
 95. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984; 25: 151–157.
 96. Kotze LM da S, Kotze LM da S. Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin! *Arq Gastroenterol* 2013; 50: 231–235.
 97. Haffenden GP, Blenkinsopp WK, Ring NP et al. The potassium iodide patch test in dermatitis herpetiformis in relation to treatment with a gluten-free diet and dapsone. *Br J Dermatol* 1980; 103: 313–317.
 98. Lear JT, English JS, Jones PW. Adult coeliac disease, dermatitis herpetiformis and smoking. *Gut* 1997; 40: 289.
 99. Smith JB, Smith SB, Zone JJ. Dermatitis herpetiformis and cigarette smoking. *Gut* 1998; 43: 728–728.
 100. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46: 910–919.
 101. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 394–398.
 102. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol* 1991; 9: 347–360.
 103. Hervonen K, Vornanen M, Kautiainen H et al. Lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 2005; 152: 82–86.
 104. Cardones ARG, Hall RP. Pathophysiology of dermatitis herpetiformis: a model for cutaneous manifestations of gastrointestinal inflammation. *Dermatol Clin* 2011; 29: 469–477, x.
 105. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32: 364–375.

-
106. Ljubojevic S, Lipozenčić J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol* 2012; 30: 17–33.
 107. Pavlova R, Vassileva S, Drenovska K et al. Dermatitis herpetiformis in association with vitiligo [abstract and eposter]. 25th EADV Congress. Vienna, Austria. 2016.
 108. Kirkorian V, Mateev G, Angelova I et al. Psoriasis in a patient with dermatitis herpetiformis. 3rd EADV Spring Symp Case Present 2005; 40–41.
 109. Dencheva R, Vassileva S, Gancheva M et al. Dermatitis herpetiformis in a patient with vitiligo and diabetes mellitus. A case report. *Bull CEEDVA* 2001; 3: 47–50.
 110. Василева С, Дреновска К, Йотов Г и съавт. Dermatitis herpetiformis в съчетание с имунна тромбоцитопенична пурпура и глутенова ентеропатия. *Дерматология и венерология* 2014; LII: 29–35.
 111. Glissen JB, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health* 2019; 39: 23–31.
 112. Kivelä L, Kaukinen K, Lähdeaho M-L et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-Year Perspective. *J Pediatr* 2015; 167: 1109–1115.e1.
 113. Almallouhi E, King KS, Patel B et al. Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Disease in North America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 432–437.
 114. Singh P, Arora S, Singh A et al. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1095–1101.
 115. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43–52.
 116. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–19.
 117. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; 8: 587–590.
 118. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
 119. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 65–76.

-
120. Singh P, Makharia GK. Non-classical celiac disease: often missed. *Int J Celiac Dis* 2014; 2: 76–85.
 121. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412–421.
 122. Kavimandan A, Sharma M, Verma AK et al. Prevalence of celiac disease in nutritional anemia at a tertiary care center. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol* 2014; 33: 114–118.
 123. Singh P, Arora S, Makharia GK. Presence of anemia in patients with celiac disease suggests more severe disease. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol* 2014; 33: 161–164.
 124. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46: 1650–1658.
 125. Volta U, De Franceschi L, Lari F et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet Lond Engl* 1998; 352: 26–29.
 126. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatology* 2014; 61: 558–563.
 127. Sharma M, Singh P, Agnihotri A et al. Celiac disease: a disease with varied manifestations in adults and adolescents. *J Dig Dis* 2013; 14: 518–525.
 128. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 680–684.
 129. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A et al. Celiac disease: A missed cause of metabolic bone disease. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 780–785.
 130. Olmos M, Antelo M, Vazquez H et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2008; 40: 46–53.
 131. Singh P, Garber JJ. Implementation and adherence to osteoporosis screening guidelines among coeliac disease patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2016; 48: 1451–1456.
 132. Meazza C, Pagani S, Laarej K et al. Short stature in children with coeliac disease. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 2009; 6: 457–463.
 133. Troncone R, Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 Suppl 3: S137-138.

-
134. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1123–1132.
135. Roy A, Laszkowska M, Sundström J et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2016; 26: 880–890.
136. Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes* 2015; 6: 707–714.
137. Singh P, Arora S, Lal S et al. Celiac Disease in Women With Infertility: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 33–39.
138. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 454–463.
139. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 843–852.
140. Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 607–619.
141. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567–1571.
142. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676; quiz 677.
143. Шахид М, Дреновска К, Митева Л и съавт. Дерматитис херпетиформис: съвременен диагностичен алгоритъм. *Дерматология и венерология* 2018; 57: 3–9.
144. Imber MJ, Kibbi AG, Mihm MC. Dermatitis herpetiformis: histopathologic findings. *Clin Dermatol* 1991; 9: 289–293.
145. Cormane R. Immunofluorescent studies of the skin in lupus erythematosus and other diseases. *Pathol Eur* 1967; 2: 170.
146. Degos R, Civatte J. Unusual histological appearances in Duhring-Brocq's disease. *Br J Dermatol* 1961; 73: 295.
147. Buckley DB, English J, Molloy W et al. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 477–487.
148. Clark W, Yip S. The histogenesis of dermoepidermal separation in dermatitis herpetiformis. *Fed Proc* 1965; 24: 433.
149. Connor B, Marks R, Wilson J. Dermatitis herpetiformis: histological discriminants. *Trans St Johns Dermatol Soc* 1972; 58: 191–198.

-
150. Megahed M. [Histology of suprapidermal bullous dermatoses]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1996; 80: 223–228.
 151. Fry L, Johnson FR. Electron microscopic study of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1969; 81: 44–50.
 152. Nieuwmeijer AH. Tonofibrils in Bullions Dermatoses. A Histo- and Cytopathologic Study. *Dermatology* 1953; 106: 379–387.
 153. Riches DJ, Martin BG, Seah PP et al. The ultrastructural changes in the skin in dermatitis herpetiformis after withdrawal of dapsone. *Br J Dermatol* 1976; 94: 31–37.
 154. Stingl G, Hönigsmann H, Holubar K et al. Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 507–512.
 155. Yaoita H. Identification of IgA binding structures in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 213–216.
 156. Yaoita H, Katz SI. Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1976; 67: 502–506.
 157. Caproni M, Feliciani C, Fuligni A et al. Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 242–247.
 158. Warren SJP, Cockerell CJ. Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 305–308.
 159. Seah PP, Fry L. Immunoglobulins in the skin in dermatitis herpetiformis and their relevance in diagnosis. *Br J Dermatol* 1975; 92: 157–166.
 160. Preisz K, Sárdy M, Horváth A et al. Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2005; 19: 74–79.
 161. Barnadas MA. Dermatitis Herpetiformis: A Review of Direct Immunofluorescence Findings. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 283–288.
 162. Ohata C, Ishii N, Hamada T et al. Distinct Characteristics in Japanese Dermatitis Herpetiformis: A Review of All 91 Japanese Patients over the Last 35 Years. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 1–9.
 163. Jones SAV, Bhogal BS, Black MM. Fibrillar IgA deposition may be associated with atypical dermatitis herpetiformis – a report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: 270–278.
 164. Ko CJ, Colegio OR, Moss JE et al. Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis--an underreported pattern with potential clinical significance. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 475–477.

165. Hall RP, Eyre RW. IgA immune complexes in patients with dermatitis herpetiformis occur in the absence of IgA rheumatoid factor. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 27–31.
166. Naylor E, Atwater A, Selim MA et al. Leukocytoclastic vasculitis as the presenting feature of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1313–1316.
167. Aftab MN, Dee A, Helm TN. Erythema elevatum diutinum arising in the setting of dermatitis herpetiformis. *Cutis* 2006; 78: 129–132.
168. Cox NH, Friedmann PS. Induction of lesions of dermatitis herpetiformis by autologous serum. *Br J Dermatol* 1991; 124: 69–73.
169. Lehman JS, Camilleri MJ. Diagnostic utility of direct immunofluorescence findings around hair follicles and sweat glands in immunobullous disease. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 230–235.
170. Thibaut S, Candi E, Pietroni V et al. Transglutaminase 5 expression in human hair follicle. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 581–585.
171. Thibaut S, Cavusoglu N, de Becker E et al. Transglutaminase-3 enzyme: a putative actor in human hair shaft scaffolding? *J Invest Dermatol* 2009; 129: 449–459.
172. Fuertes I, Mascaró JM, Bombí JA et al. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2011; 102: 699–705.
173. Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, Seraszek-Jaros A et al. Association between Levels of IgA Antibodies to Tissue Transglutaminase and Gliadin-Related Nonapeptides in Dermatitis Herpetiformis. *Sci World J* 2012; 2012: 1–8.
174. Nemes Z, Fésüs L, Egerházi A et al. N(epsilon)(gamma-glutamyl)lysine in cerebrospinal fluid marks Alzheimer type and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 403–406.
175. Jeitner TM, Bogdanov MB, Matson WR et al. N(epsilon)-(gamma-L-glutamyl)-L-lysine (GGEL) is increased in cerebrospinal fluid of patients with Huntington's disease. *J Neurochem* 2001; 79: 1109–1112.
176. Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ et al. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 1999; 117: 749–750.
177. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J et al. Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibodies—Diagnostic Markers of Gluten-Sensitive Enteropathy in Dermatitis Herpetiformis. *Clin Immunol* 2001; 98: 378–382.
178. Kagnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1977–1980.

-
179. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 229–241.
180. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
181. Jaskowski TD, Donaldson MR, Hull CM et al. Novel Screening Assay Performance in Pediatric Celiac Disease and Adult Dermatitis Herpetiformis: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 19–23.
182. Sugai E, Hwang HJ, Vazquez H et al. New Serology Assays Can Detect Gluten Sensitivity among Enteropathy Patients Seronegative for Anti-Tissue Transglutaminase. *Clin Chem* 2010; 56: 661–665.
183. Lytton SD, Antiga E, Pfeiffer S et al. Neo-epitope tissue transglutaminase autoantibodies as a biomarker of the gluten sensitive skin disease — Dermatitis herpetiformis. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 346–349.
184. Kasperkiewicz M, Dährnich C, Probst C et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 583–588.
185. Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H et al. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* 1994; 41: 24–27.
186. Paulsen G, Lundin KE, Gjertsen HA et al. HLA-DQ2-restricted T-cell recognition of gluten-derived peptides in celiac disease. Influence of amino acid substitutions in the membrane distal domain of DQ beta 1*0201. *Hum Immunol* 1995; 42: 145–153.
187. Kim C-Y, Quarsten H, Bergseng E et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4175–4179.
188. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
189. Hill P, Austin A, Forsyth J et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gut* 2015; 64: 691–692.
190. Schmidt E, Goebeler M, Hertl M et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2015; 13: 713–727.
191. Bodd M, Tollefsen S, Bergseng E et al. Evidence that HLA-DQ9 confers risk to celiac disease by presence of DQ9-restricted gluten-specific T cells. *Hum Immunol* 2012; 73: 376–381.

-
192. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185–1194.
 193. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E et al. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 26–51.
 194. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66: 255–270.
 195. Popov L. Les dermo-reactions colorees. *Bull Soc France Derm Syph* 1933; 40: 288–295.
 196. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1027–1033; quiz 1033–1034.
 197. Rottmann LH. Details of the gluten-free diet for the patient with dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 1991; 9: 409–414.
 198. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten free diet: A quick review - eScholarship. *Dermatol Online J* 2005; 11.
 199. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA et al. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 541–545.
 200. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 363–367.
 201. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN et al. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1884–1887.
 202. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1033–1037.
 203. Mäki M. Celiac disease treatment: gluten-free diet and beyond. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59 Suppl 1: S15-17.
 204. Hitchenhuber C, Crevel R, Jarry B et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 559–575.
 205. Bardella MT, Fredella C, Trovato C et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003; 149: 968–971.
 206. Paek SY, Steinberg SM, Katz SI. Remission in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 301–305.

-
207. Fric P, Gabrovská D, Nevorál J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011; 69: 107–115.
208. Sener O, Doganci L, Safali M et al. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 268–270.
209. Talarico JF, Metro DG. Presentation of dapsone-induced methemoglobinemia in a patient status post small bowel transplant. *J Clin Anesth* 2005; 17: 568–570.
210. Lee I, Barton TD, Goral S et al. Complications related to dapsone use for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2005; 5: 2791–2795.
211. Damodar S, Viswabandya A, George B et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults--a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005; 75: 328–331.
212. Alves-Rodrigues EN, Ribeiro LC, Silva MD et al. Dapsone syndrome with acute renal failure during leprosy treatment: case report. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis* 2005; 9: 84–86.
213. Chalioulias K, Mayer E, Darvay A et al. Anterior ischaemic optic neuropathy associated with Dapsone. *Eye Lond Engl* 2006; 20: 943–945.
214. Méry L, Dega H, Prost C et al. [Dapsone-induced sensory peripheral neuropathy]. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 447–449.
215. McFadden JP, Leonard JN, Powles AV et al. Sulphamethoxypyridazine for dermatitis herpetiformis, linear IgA disease and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989; 121: 759–762.
216. Willsteed E, Lee M, Wong LC et al. Sulfasalazine and dermatitis herpetiformis. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 101–103.
217. Shah SA, Ormerod AD. Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 204–205.
218. Alexander JO. The treatment of dermatitis herpetiformis with heparin. *Br J Dermatol* 1963; 75: 289–293.
219. Stenveld HJ, Starink TM, van Joost T et al. Efficacy of cyclosporine in two patients with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1014–1015.
220. Johnson HH, Binkley GW. Nicotinic acid therapy of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1950; 14: 233–238.
221. Zemtsov A, Neldner KH. Successful treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 505–506.

-
222. Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH et al. Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1373–1384.
223. Schmidt E. [Optimizing therapy in patients with severe autoimmune blistering skin diseases]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb* 2009; 60: 633–640.
224. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 959061.
225. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
226. Burns T, Rook GA, eds. *Immunobullous Diseases*. In: *Rook's textbook of dermatology: in four volumes*. 8th ed Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 1895–1956.
227. Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V et al. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1029–1034.
228. Sebaratnam DF, McMillan JR, Werth VP et al. Quality of life in patients with bullous dermatoses. *Clin Dermatol* 2012; 30: 103–107.
229. Martin LK, Murrell DF. Treatment of pemphigus: The need for more evidence. *Arch Dermatol* 2008; 144: 100–101.
230. Шахид М, Бело У, Дреновска К и съавт. Стандартизирани скали за оценка на тежестта и активността на аутоимунните булозни дерматози. *Дерматология и венерология* 2016; 54: 3–8.
231. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 470–476.
232. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E et al. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38: 382–387.
233. Martin L, Murrell DF. Measuring the immeasurable: A systematic review of outcome measures in pemphigus. *Australas J Dermatol* 2006; 47: A32-3.
234. Martin LK, Werth V, Villanueva E et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006263.
235. Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015; 42: 31–36.
236. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1043–1046.

-
237. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 889–894.
238. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryk J-C et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2404–2410.
239. Murrell DF, Amagai M, Werth VP. Scoring systems for blistering diseases in practice: Why bother, and which one should you use? *JAMA Dermatol* 2014; 150: 245–247.
240. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC et al. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 821–827.
241. Agarwal M, Walia R, Kochhar AM et al. Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) - a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 158–160.
242. Ikeda S, Imamura S, Hashimoto I et al. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 Suppl 1: S12-16.
243. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775–780.
244. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M et al. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol EJD* 2007; 17: 4–11.
245. Saraswat A, Bhushan K, India C. A new grading system for oral pemphigus. *Int J Dermatol* 2003; 42: 413–414.
246. Chams-Davatchi C, Rahbar Z, Daneshpazhooh M et al. Pemphigus vulgaris activity score and assessment of convergent validity. *Acta Med Iran* 2013; 51: 224–230.
247. Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y et al. A higher correlation of the antibody activities against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 quantified by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with clinical disease activities of pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci* 2013; 70: 190–195.
248. Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A et al. Clinical significance of anti-desmoglein-1 and -3 circulating autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 203–206.
249. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M et al. Pemphigus disease activity measurements: Pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 266–272.
250. Daniel BS, Hertl M, Werth VP et al. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30: 108–113.

-
251. Murrell DF, Daniel BS, Joly P et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 479–485.
252. Lévy-Sitbon C, Barbe C, Plee J et al. Assessment of bullous pemphigoid disease area index during treatment: a prospective study of 30 patients. *Dermatol Basel Switz* 2014; 229: 116–122.
253. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D et al. Validity, reliability, responsiveness and minimal clinically important difference of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI). *Australas J Dermatol* 2015; 56: 82–82.
254. Zhao CY, Murrell DF. Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Research* 2015; 4.
255. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL et al. COSMIN checklist manual. 2012.
256. Jonkman MF, ed. *Autoimmune Bullous Diseases*. Springer International Publishing, 2016.
257. Murrell DF, Marinovic B, Caux F et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 168–174.
258. Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA et al. From Epidemiology and Genetics to Diagnostics, Outcome Measures, and Novel Treatments in Autoimmune Bullous Diseases. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2298–2300.
259. Chee S-N, Murrell DF. Pemphigus and quality of life. *Dermatol Clin* 2011; 29: 521–525, xi–ii.
260. Tabolli S, Pagliarello C, Paradisi A et al. Burden of disease during quiescent periods in patients with pemphigus. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1087–1091.
261. Димитрова В, Господинов Д, Йорданова И. Качество на живот в дерматологията. *Дерматология и венерология* 2008; 46: 15–21.
262. Tjokrowidjaja A, Daniel BS, Frew JW et al. The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1000–1006.
263. Sebaratnam DF, Okawa J, Payne A et al. Reliability of the autoimmune bullous disease quality of life (ABQOL) questionnaire in the USA. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2015; 24: 2257–2260.
264. Sebaratnam DF, Venugopal SS, Murrell DF. The development of an Excel® spreadsheet to document disease activity in autoimmune bullous disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013; 21: 207.

-
265. Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective Scoring Systems for Disease Activity in Autoimmune Bullous Disease. *Dermatol Clin* 2011; 29: 515–520.
266. 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.
267. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 400–404.
268. Mitchell JC. The Distribution Patterns of Psoriasis. *Can Med Assoc J* 1962; 87: 1271–1274.
269. Попов Л. Дерматология и венерология. II изд. Медицина и физкультура, 1963.
270. Volta U, Caio G, Stanghellini V et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 194.
271. Minelli R, Gaiani F, Kayali S et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* 2018; 89: 11–16.
272. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1169–1175.
273. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007; 5: 184–192.
274. Valitutti F, Iorfida D, Anania C et al. Cereal Consumption among Subjects with Celiac Disease: A Snapshot for Nutritional Considerations. *Nutrients* 2017; 9.
275. Brar P, Kwon GY, Holleran S et al. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med* 2006; 119: 786–790.
276. Anania C, Pacifico L, Olivero F et al. Cardiometabolic risk factors in children with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Clin Pediatr* 2017; 6: 143–148.
277. Zanini B, Mazzoncini E, Lanzarotto F et al. Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2013; 45: 810–815.
278. Wei L, Spiers E, Reynolds N et al. The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 514–519.
279. Norsa L, Shamir R, Zevit N et al. Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5658–5664.
280. Pierard J, Whimster I. The histological diagnosis of dermatitis herpetiformis, bullous pemphigoid and erythema multiforme. *Br J Dermatol* 1961; 73: 253–266.

-
281. Shahid M, Velikova T, Drenovska K et al. Immune serologic studies in patients with dermatitis herpetiformis: endomysium, tissue transglutaminase, and deamidated gliadin-derived peptide circulating antibodies [oral presentation]. 16th International Congress of Medical Sciences (ICMS). Sofia, Bulgaria. 2017.
282. Shahid M, Drenovska K, Miteva L et al. Dermatitis herpetiformis with fibrillar IgA deposition – an unusual finding among the Bulgarian population [abstract and eposter]. 27th EADV Congress. Paris, France. 2018.
283. Zane JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 912–918.
284. Beutner EH, Baughman RD, Austin BM et al. A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 329–332.
285. Sousa L, Bajanca R, Cabral J et al. Dermatitis Herpetiformis: Should Direct Immunofluorescence Be the Only Diagnostic Criterion? *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 336–339.
286. Huber C, Trüeb RM, French LE et al. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis Duhring: Correspondence. *Int J Dermatol* 2013; 52: 248–249.
287. Василева С, Дурмишев А. Автоимунни булозни дерматози. В: "Дерматология и сексуално предавани болести", под ред. на Златков Н., София: APCO; 1997. 295–315 стр.
288. Shahid M, Velikova T, Drenovska K et al. Correlation of interleukin-17A levels and gluten-specific autoantibodies in the sera of patients with dermatitis herpetiformis [abstract and eposter]. AAD Annual Meeting. San Diego, USA. 2018.
289. Balas A, Vicario JL, Zambrano A et al. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997; 50: 52–56.
290. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES et al. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49: 29–34.
291. Наумова Е, Иванова М. Главен комплекс на тъканната съвместимост - факти, хипотези, приложение в медицината. София: Лице, 2006.
292. Velikova T, Shahid M, Ivanova-Todorova E et al. Celiac-related autoantibodies and IL-17A in Bulgarian patients with dermatitis herpetiformis: a cross-sectional study. *Med Kaunas Lith* 2019; 55.
293. Samolitis NJ, Hull CM, Leiferman KM et al. Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S206-209.

11. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. DLQI.

<u>ДЕРМАТОЛОГИЧЕН ИНДЕКС ЗА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ</u>			
Болница №	Дата:	Резултат:	DLQI <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
Име:	Диагноза:		
Адрес:			
<p>Целта на този въпросник е да определи до каква степен вашите кожни проблеми оказаха влияние върху живота ви ПРЕЗ ИЗМИНАЛАТА СЕДМИЦА. Моля поставете отметка <input checked="" type="checkbox"/> само в едно от квадратчетата за всеки въпрос</p>			
1.	До каква степен през изминалата седмица усещахте сърбеж, дразнене, болка или парене на кожата?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	
2.	До каква степен през изминалата седмица бяхте смутен(а) или притеснен(а) заради състоянието на вашата кожа?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	
3.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа ви попречи да пазарувате или да се грижите за дома или градината ?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
4.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви повлия на избора на дрехите , които носихте?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
5.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа се отрази на социалните ви контакти и на начина, по който прекарахте свободното си време ?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
6.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на вашата кожа ви създаде трудности при спортуване ?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
7.	През изминалата седмица състоянието на вашата кожа пречеше ли ви да работите или учите ?	Да <input type="checkbox"/> Не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
	Ако отговорът е „не”, то до каква степен състоянието на кожата ви създаваше проблеми при работа или учене през изминалата седмица?	Много <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	
8.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви създаваше проблеми с вашия(та) партньор(ка) или с близки приятели или роднини ?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
9.	До каква степен през изминалата седмица състоянието на кожата ви причини затруднения в сексуалния ви живот ?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
10.	До каква степен лечението на кожата ви през изминалата седмица ви създаваше проблеми (например с това, че ви е отнело много време или с това, че домът ви е бил разхвърлян)?	Много <input type="checkbox"/> Доста <input type="checkbox"/> Малко <input type="checkbox"/> Въобще не <input type="checkbox"/>	Не се отнася до мен <input type="checkbox"/>
<p>Моля, проверете дали сте отговорили на ВСИЧКИ въпроси. Благодаря.</p>			
<p>© AY Finlay, GK Khan, April 1992, www.dermatology.org.uk, Копирането на въпросника без разрешението на авторите е забранено.</p>			
Български за България			

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ ДЕРМАТИТИС ХЕРПЕТИФОРМИС

Приложение 2. Диагностичен алгоритъм при ДХ.

