

Клинические рекомендации

Дерматит герпетиформный

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **L13.0**

Возрастная группа: Взрослые и дети

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование.....	8
2.3 Лабораторные диагностические исследования	8
2.4 Инструментальные диагностические исследования	11
2.5 Иные диагностические исследования.....	11
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	12
3.1 Консервативное лечение.....	12
3.2 Иное лечение.....	15
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	16
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	16

6. Организация медицинской помощи	16
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	16
Критерии оценки качества медицинской помощи	17
Список литературы.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	21
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	23
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	24
Приложение В. Информация для пациента	25

Список сокращений

HLA (Human Leukocyte Antigens) II – человеческие лейкоцитарные антигены второго класса

Ig (Immunoglobulin) A – иммуноглобулин класса A

Термины и определения

Целиаќия (глютеновая энтеропатия) – мультифакториальное заболевание, нарушение пищеварения, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки некоторыми пищевыми продуктами, содержащими определённые белки: глютен (клейковину) и близкие к нему белки злаков (авенин, гордеин и пр.) в таких злаках, как пшеница, рожь, ячмень. Имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез, наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Глиади́н – являющийся одним из составляющих глютена гликопротеин, растворимый в спирте, получаемый из пшеницы.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герпетиформный дерматит, как и глютенчувствительная энтеропатия ассоциирован с гаплотипом HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [1, 2]. Примерно у 5% пациентов с целиакией развивается герпетиформный дерматит [3, 4].

Потенциальные механизмы развития герпетиформного дерматита при глютенковой энтеропатии:

- После употребления и переваривания пищи, содержащей глютен, глиадин всасывается через слизистую тонкой кишки.
- Глиадин дезаминируется тканевой трансглутаминазой в слизистой тонкой кишки, формируются ковалентные перекрестные связи между глиадином и трансглутаминазой.
- Дезаминированные пептиды глиадина связываются с молекулами HLA DQ2 или HLA DQ8 на антиген-презентирующих клетках, где они распознаются Т-хелперами.
- Затем активированные Т-клетки вырабатывают провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют повреждение слизистой кишки и продукцию В-клетками антител против тканевой трансглутаминазы.
- С течением времени, может возникнуть генерализация эпитопа (формирование иммунного ответа против эндогенного антигена или множественных эндогенных антигенов вследствие его/их экспозиции во время повреждения тканей) и внести вклад в продукцию антител, способных связываться с эпидермальной трансглутаминазой.

- IgA антитела к эпидермальной трансглутаминазе распространяются с кровотоком, в результате достигают кожи, и объединяются с эпидермальной трансглутаминазой в дерме.

Отложение иммунных комплексов в дерме стимулирует хемотаксис нейтрофилов и протеолитическое расщепление до уровня светлой пластинки базальной мембраны, приводящее к формированию пузырей [1].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Герпетиформный дерматит – редкий дерматоз, чаще встречающийся у жителей Северной Европы. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Северной Европе, в различных странах заболеваемость колеблется от 0,4 до 3,5 случаев на 100 000 населения в год, распространенность – от 1,2 до 75,3 случаев на 100 000 населения [5–11]. Обычно заболевание начинается в возрасте 30–40 лет, однако может развиваться в детском и пожилом возрасте [12]. Мужчины болеют чаще женщин; соотношение заболеваемости мужчин и женщин варьирует от 1,1:1 до 1,9:1 [2].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие буллезные изменения (L13)

L13.0 Дерматит герпетиформный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации не существует.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пациенты предъявляют жалобы на интенсивный зуд и высыпания.

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

Для заболевания характерны полиморфизм, группировка и симметричность высыпаний. Высыпания локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях

конечностей, волосистой части головы, плечах, коленях, локтях, крестце, ягодицах, сопровождаются зудом. Сыпь представлена пятнами, волдырями, папулами и пузырями различной величины. Пузыри напряженные, с плотной покрывкой, наполненные прозрачным или мутным, иногда геморрагическим содержимым, образуются на гиперемизованном отечном основании. Пузыри вскрываются, образуя эрозии, которые быстро эпителизируются, оставляя гиперпигментацию. Иногда поражение кожи носит локализованный характер. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается редко. Общее состояние пациентов удовлетворительное.

Наблюдаемая иногда мономорфность высыпаний позволила выделить ряд клинических форм [4]:

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

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «Клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

Данные физикального обследования описаны в разделе «Клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** исследование содержимого пузырей на эозинофилию [12–14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В содержимом пузырей у пациентов обнаруживается большое количество эозинофильных лейкоцитов и нейтрофильные лейкоциты.*

- **Рекомендуется** патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи, полученного из свежесформированного (существующего не более 24 часов) пузыря [4, 10, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Гистологическое исследование позволяет выявить субэпидермальное расположение пузыря, содержащей фибрин, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты и скопления нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов в верхушках сосочков дермы [13–16].*

Фиксация материала происходит в забуференном 10% формалине. При взятии биопсии желателен захват небольшого пузырька целиком. В случае невозможности взятия целого полостного элемента - 1/3 взятого биоптата должна приходиться на фрагмент пузыря и 2/3 – на прилежащий к пузырю участок кожи/слизистой оболочки [16].

• **Рекомендуется** исследование патолого-анатомическое исследование биопсийного материала кожи с использованием иммунофлюоресцентных методов, полученного из клинически интактного (видимо здорового) участка кожи пациента или на расстоянии около 1 см от пораженного участка кожи [13–18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Позволяет выявить гранулярные отложения иммуноглобулина класса А в сосочковом слое дермы, что характерно для герпетиформного дерматита. В отличие от него, при линейном IgA-зависимом буллезном дерматозе, протекающий при отсутствии глютенчувствительной энтеропатии, отмечается линейное отложение IgA в зоне базальной мембраны эпидермиса [13– 15].*

После взятия материал должен быть обернут стерильным марлевым тампоном, обильно смоченным физиологическим раствором, и в течение 2 часов доставлен в лабораторию для его замораживания и изготовления срезов на криостатном микротоме. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата кожи пациента может проводиться как по прямой, так и по непрямой методике.

• **Рекомендуется** в случае отсутствия характерной картины иммунофлюоресценции при патолого-анатомическом исследовании биоптата кожи с применением иммунофлюоресцентных методов у пациента с клиническими проявлениями герпетиформного дерматита:

определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови [19, 20]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При герпетиформном дерматите повышен уровень содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови.*

определение содержания антител к эндомицию в крови [18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При герпетиформном дерматите повышен уровень содержания антител к эндомицию в крови.*

• **Рекомендуется** для контроля безопасности проведения системной терапии пациентов:

общий (клинический) анализ крови [21–24]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *На фоне системной терапии пациентов возможно развитие нежелательных явлений, которые могут быть выявлены при проведении общего (клинического) анализа крови. На фоне терапии дапсоном возможно развитие агранулоцитоза [21–23]. У больных, получающих терапию сульфасалазином, возможно развитие реакций повышенной чувствительности к нему, сопровождающихся эозинофилией [24]*

анализ крови биохимический общетерапевтический [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *На фоне системной терапии пациентов возможно развитие нежелательных явлений, которые могут быть выявлены при проведении анализа крови биохимического общетерапевтического. На фоне терапии дапсоном возможно развитие токсического поражения печени [21–24]. Во время терапии сульфасалазином возможно проявление нефротоксических и гепатотоксических эффектов препарата [24].*

общий (клинический) анализ мочи [21–24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *На фоне системной терапии пациентов возможно развитие нежелательных явлений, которые могут быть выявлены при проведении общего (клинического) анализа мочи. В число нежелательных явлений, которые могут развиваться во время терапии дапсоном, входят нефрит и почечная недостаточность [21–23]. Возможно проявление нефротоксических эффектов во время терапии сульфасалазином [24].*

• **Рекомендуется** в случае наличия у пациента жалоб, указывающих на ассоциированную с герпетиформным дерматитом патологию кишечника, определение маркеров мальабсорбции:

исследование уровня железа сыворотки крови

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В случае ассоциации герпетиформного дерматита с патологией кишечника, сопровождающейся синдромом мальабсорбции, у пациентов снижается уровень железа сыворотки крови.*

определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В случае ассоциации герпетиформного дерматита с патологией кишечника, сопровождающейся синдромом мальабсорбции, у пациентов снижается уровень витамина В12 (цианокобаламин) в крови.*

исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *В случае ассоциации герпетиформного дерматита с патологией кишечника, сопровождающейся синдромом мальабсорбции, у пациентов снижается уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Не применяются

2.5 Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** при наличии жалоб, обусловленных поражением кишечника (боли в животе, диарея), консультация врача-гастроэнтеролога для исключения глютенчувствительной энтеропатии и синдрома мальабсорбции [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *У 90% пациентов определяется глютенчувствительная энтеропатия, хотя ее клинические проявления встречаются лишь у 10% пациентов [12]. Для выявления синдрома мальабсорбции возможно проведение исследования уровня*

железа сыворотки крови, уровня витамина B12 (цианокобаламин) в крови, уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови

• **Рекомендуется** консультация врача-диетолога – при необходимости коррекции диеты с исключением глутен-содержащих продуктов [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Соблюдение безглютеновой диеты способствует регрессу высыпаний у пациентов [12, 25].*

• **Рекомендуется** консультация врача-эндокринолога при наличии признаков ассоциированных с герпетиформным дерматитом аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Возможна ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, в том числе – щитовидной железы [18]. Для выявления ассоциированного аутоиммунного поражения щитовидной железы проводятся определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, исследование уровня тиреотропного гормона) в крови, исследование уровня общего трийодтиронина в крови, исследование уровня общего тироксина сыворотки крови [18].*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основу терапии пациентов составляет безглютеновая диета, пациентам проводится также системная и наружная терапия.

3.1 Консервативное лечение

• **Рекомендуется** безглютеновая диета пациентам вне зависимости от наличия высыпаний с целью прекращения контакта с антигеном, индуцирующим развитие аутоиммунных реакций [16–18].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *Безглютеновая диета приводит к разрешению кожного процесса, устранению энтеропатии, исчезновению IgA-антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе.*

- **Рекомендуется** системная терапия [16–18, 25, 26]:

дапсон**, начиная с 50 мг перорально в сутки, с повышением дозировки до 200 мг в зависимости от клинической картины заболевания и динамики на фоне лечения перорально в сутки (до наступления стойкого эффекта на фоне безглютеновой диеты). При достижении контроля доза препарата назначается из расчета 0,5–1 мг/кг массы тела пациента в течение 1–2 лет [16–18, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *В процессе терапии дапсоном необходимо регулярно проводить динамический контроль за состоянием крови (клинические анализы крови еженедельно, а через несколько месяцев ежемесячно). В случае значительного снижения уровня лейкоцитов, тромбоцитов или гемопозза лечение дапсоном следует прервать. Противопоказанием к назначению дапсона является детский возраст до 18 лет. В первые 4 месяца беременности и в период лактации препарат следует назначать только в случае крайней необходимости с соблюдением особой осторожности. Поскольку дапсон секретируется в грудное молоко, женщинам, принимающим препарат, следует отказаться от кормления грудью.*

или

#сульфасалазин** перорально в дозе 1–2 г в сутки [16–18, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: *В период лечения рекомендованы периодический контроль активности «печеночных» ферментов в плазме крови, общего анализа крови (в начале терапии: 1–2 раза в месяц, затем – каждые 3–6 месяцев лечения) и анализа мочи (при почечной недостаточности), употребление повышенного количества жидкости. Во время беременности назначение препарата возможно только по строгим показаниям и в минимально эффективной дозе.*

- Рекомендуются при наличии зуда H1-антигистаминные препараты [18, 25]:

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Антигистаминные препараты могут применяться для контроля зуда, чередуясь при необходимости каждые 10 дней [18, 25]:*

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

Комментарии: *Клемастин в форме таблеток противопоказан в возрасте до 6 лет.*

или

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

Хлоропирамин в форме таблеток противопоказан в зависимости от производителя лекарственного препарата в возрасте до 6 месяцев или до 14 лет.

или

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

или

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

- **Рекомендуется** при выраженном зуде показано парентеральное введение H1-антигистаминных препаратов:

клемастин раствор для инъекций внутримышечно взрослым 2 мг (2 мл) 2 раза в сутки (утром и вечером); детям – 0,025 мг на кг массы тела в сутки внутримышечно, разделяя на 2 инъекции; в течение 5–7 дней

Комментарии: *Противопоказанием к назначению клемастина в форме раствора для инъекций является детский возраст до 1 года.*

или

хлоропирамин** раствор для инъекций детям в возрасте от 1 месяца до 1 года по 5 мг (0,25 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 6 лет – по 10 мг (0,5 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 14 лет – по 10–20 мг (0,5–1 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки; детям в возрасте старше 14 лет и взрослым – по 20–40 мг (1–2 мл раствора) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 5–7 дней.

Комментарии: *Хлоропирамин в форме раствора для инъекций противопоказан новорожденным.*

- **Рекомендуются** для наружной терапии глюкокортикостероидные препараты [16, 18]

Комментарии: *Топические глюкокортикостероидные препараты могут применяться при выраженном зуде для его уменьшения, при присоединении вторичной инфекции могут использоваться комбинированные топические и/или системные антибактериальные препараты [16]*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

клобетазол 0,05% крем, 0,05% мазь крем 0,05%, мазь 0,05% наносится тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в сутки в течение 3–4 недель

Комментарии: *Противопоказанием к назначению препарата клобетазол является детский возраст до 1 года.*

или

триамцинолон крем 0,1%, мазь 0,1% наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2–3 раза в сутки в течение 2–4 недель. Возможно использование окклюзионной повязки

Комментарии: *Противопоказанием к назначению препарата триамцинолон является детский возраст до 2 лет.*

или

бетаметазон** 0,05% мазь на очаги поражения 2 раза в сутки

Комментарии: *Противопоказанием к назначению препарата бетаметазон мазь 0,05% является детский возраст до 1 года.*

- **Рекомендуются** для обработки пузырей и эрозий антисептические средства [12]: метилтиониния хлорид (метиленовый синий) 1–3% водный раствор или спиртовой раствор 2–3 раза в день в течение 5–14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Возможно применение во время беременности и грудного вскармливания.*

или

фукорцин раствор для наружного применения 2–3 раза в день в течение 5–14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Не рекомендуется применять женщинам во время беременности и в период грудного вскармливания.*

или

бриллиантовый зеленый раствор для наружного применения [спиртовой] 1%, 2% наносят непосредственно на поврежденную поверхность, захватывая окружающие здоровые ткани 2–3 раза в сутки в течение 5–14 дней.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

3.2 Иное лечение

Не применяется

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не применяется.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика не разработана.

- **Рекомендуется** в качестве вторичной профилактики соблюдение безглютеновой диеты [16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Безглютеновая диета предупреждает развитие обострений. Из 38 пациентов, соблюдавших безглютеновую диету на протяжении в среднем 8 лет и отказавшихся от нее, обострение развилось в среднем через 2 месяца у 31 пациента [25].*

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) отсутствие эффекта от лечения, проводимого в амбулаторных условиях;
- 2) появление новых высыпаний;
- 3) наличие вторичного инфицирования в очагах поражения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) стабилизация процесса (отсутствие новых высыпаний);
- 2) эпителизация 70% эрозий;
- 3) исчезновение зуда.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

В целях контроля приверженности пациентов к терапии и соблюдению диеты и в связи с возможностью развития у пациентов обострений целиакии и развития ассоциированных с герпетиформным дерматитом аутоиммунных заболеваний, в том числе поражений щитовидной железы необходим мониторинг за состоянием пациентов, который заключается в проведении консультаций пациентов врачом-терапевтом и врачом-диетологом через 6 месяцев после установления диагноза, а затем – 1 раз в год [16].

В процессе терапии пациентов необходима регулярная оценка эффективности и безопасности проводимой системной терапии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов	5	С
2.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический: общий белок, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, билирубин общий, холестерин общий, триглицериды, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза	5	С
3.	Выполнен общий (клинический) анализ мочи: цвет, прозрачность, относительная плотность, реакция рН, глюкоза, белок, билирубин, реакция на кровь, кетоновые тела, нитраты, эпителий плоский, эпителий переходный, эпителий почечный, лейкоциты, эритроциты, бактерии	5	С
4.	Подтвержден диагноз гистологическим методом и/или прямой иммунофлюоресценции	5	С
5.	Проведена терапия дапсоном и/или сульфасалазином	5	С
6.	Достигнут частичный или полный регресс высыпаний	5	С

Список литературы

1. Bonciani D., Verdelli A., Bonciolini V. et al. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesions. *Clin Dev Immunol.* – 2012. - 2012, p. 239691;
2. Salmi T.T., Hervonen K., Kautiainen H. et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol.* 2011; 165; 354–359.
3. Форма Федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2014 г.».
4. Herrero-González J.E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101 (10): 820–826.
5. Reunala T., Lokki J. Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol.* 1978; 58: 505–510.
6. Mobacken H., Kastrup W., Nilsson L.A. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64; 400–404.
7. Christensen O.B., Hindsén M., Svensson A. Natural history of dermatitis herpetiformis in southern Sweden. *Dermatologica.* 1986; 173: 271–277.
8. Burrows D. The prevalence of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1972; 86: 437.
9. Buckley D.B., English J., Molloy W. et al. Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol.* 1983; 8: 477–487.
10. Gawkrödger D.J., Blackwell J.N., Gilmour H.M. et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut.* 1984; 25: 151–157.
11. 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.
12. Самцов А.А., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. Монография /– СПб: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. – 144 с.
13. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В. Дифференциальная диагностика пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии* 2016; (6): 43–56.
14. Альбанова В.И., Нефедова М.А. Аутоиммунные буллезные дерматозы. Дифференциальный диагноз. *Вестник дерматологии и венерологии* 2017; (3): 10–20.
15. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). – Москва: МНПИ, 2000, – 111 с.

16. Caproni M., Antiga E., Melani L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 (6) 633–638.
17. Antigo E., Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 257–265.
18. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II: diagnosis, management and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 1027–1034.
19. Dieterich W., Laag E., Bruckner-Tuderman L. et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* 1999; 113: 133–136
20. Koop I., Ilchmann R., Izzi L. et al. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2009–2014.
21. Wolverson S.E. Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26 (5 Pt 1): 661–679.
22. Wolverson S.E., Remlinger K. Suggested guidelines for patient monitoring: hepatic and hematologic toxicity attributable to systemic dermatologic drugs. *Dermatol Clin.* 2007; 25 (2): 195–205.
23. Tangamornsuksan W., Lohitnavy M. Association between HLA-B*1301 and dapsone-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154 (4): 441–446.
24. Linares, V., Alonso, V., Domingo J.L. Oxidative stress as a mechanism underlying sulfasalazine-induced toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10 (2): 253–263.
25. Bardella M.T., Fredella C., Trovato C. et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol.* 2003; 149 (5): 968–971.
26. Cardones A.R., Hall R.P. Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32: 275–281

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Кубанов Алексей Алексеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
2. Махнева Наталия Викторовна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
3. Знаменская Людмила Федоровна – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
4. Карамова Арфеня Эдуардовна – кандидат медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
5. Чикин Вадим Викторович – доктор медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
6. Абрамова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.
7. Нефедова Мария Андреевна – член Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Конфликт интересов отсутствует.

Конфликт интересов: Авторы заявляют о отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-специалисты: дерматовенерологи.
2. Ординаторы и слушатели циклов повышения квалификации по указанным специальностям.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

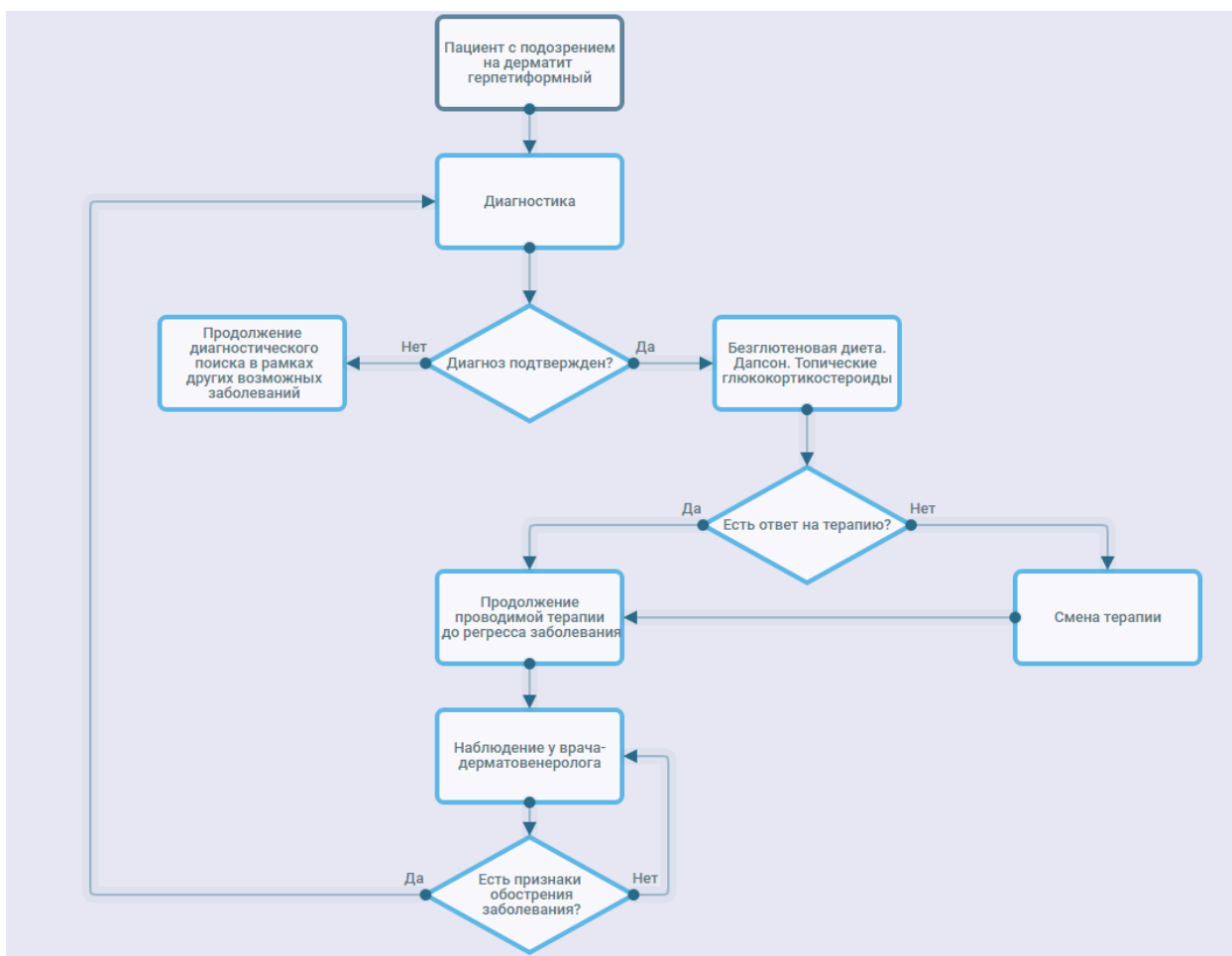
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 924н от 15 ноября 2012 г.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

1. Для предотвращения обострений и рецидивов заболевания необходимо соблюдать диету. Из рациона должны быть полностью устранены пшеница, ячмень, рожь, овес и другие злаки. Также необходимо исключить продукты, содержащие йод (продукты моря, фейхоа, хурма и др.).
2. Безглютеновая диета приводит к регрессу высыпаний через 1–2 года, однако герпетиформный дерматит неизменно рецидивирует в течение 12 недель после повторного поступления глютена с пищей, в связи с чем пациенты должны пожизненно придерживаться диеты. Только у 10–20% больных развивается иммунная толерантность, и появляется возможность придерживаться обычной диеты после нескольких лет строгой безглютеновой диеты; это наиболее часто наблюдается в случаях начала заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон.
3. Строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение длительного времени приводит к уменьшению потребности в лекарствах, снижению риска развития лимфом кишечника, разрешению кожных высыпаний и симптомов энтеропатии/мальабсорбции.