

УДК: 616.517-078:616.341

## Коморбидность псориаза и глютеневой энтеропатии

Яссер Халед Абдель Карим Масадех

## Comorbidity of psoriasis and gluten enteropathy

Yasser Khaled Abdel Karim Masadeh

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», кафедра кожных и венерических болезней

**Ключевые слова:** псориаз, целиакия, антиглиадиновые антитела, антитела к эндомизию

**Ц**елиакия – глютен-чувствительная энтеропатия (ГЭП), возникает вследствие активации как клеточного, так и гуморального иммунного ответа в ответ на присутствие глютенных (проламины и глютеины) пшеницы, ржи и ячменя и (редко) овса у генетически предрасположенных лиц [5,6,9].

Клиническая картина ГЭП многообразна. От явных форм, протекающих с тяжёлым синдромом мальабсорбции, до латентных форм, вообще не имеющих гастроэнтерологических проявлений [11,12].

Типичная форма как правило начинается в детском возрасте. Провоцирующим фактором служит введение в питание ребёнка глиадинсодержащих продуктов, или перенесённые инфекционные заболевания (кишечная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция) [13].

У взрослых глютенная энтеропатия протекает чаще всего с атипичными проявлениями. Среди клинических вариантов следует выделять истинную целиакию и синдром целиакии, который может развиваться при самых разнообразных заболеваниях кишечника (аномалии развития, инфекции, продолжительный приём антибиотиков и др.). Важно учитывать различия между классическим течением (типичная), субклинической формой (атипичное или моносимптоматическое течение), бессимптом-

ным течением и потенциальной/латентной целиакией [13].

Учитывая многообразие клинических форм и проявлений глютенной энтеропатии, выделяют следующие формы глютенной энтеропатии [14,15]:

1. Классическая (Classic) – характеризующаяся синдромом мальабсорбции.

2. Атипичная (Atypical) – характеризующаяся экстраинтестинальными проявлениями (железодефицитная анемия, остеопороз, бесплодие, снижение веса и роста, дерматиты, алопеция и др.).

3. Безмолвная (Silent) – не имеющая клинических проявлений, однако, при проведении гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у таких больных выявлена атрофия ворсинок.

4. Латентная (Latent) – без клинических проявлений и атрофии ворсинок. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у таких больных определяется повышенное содержание интраэпителиальных лимфоцитов.

5. Рефрактерная (Refractory) – с типичной клинической манифестацией, но не поддающаяся

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

лечебному воздействию безглютеновой диеты.

Генетическая предрасположенность ГЭП предполагается в связи с высокой конкордантностью между монозиготными близнецами до 70% и ассоциацией с определенным типом II человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). HLA-DQ2 выявляется почти у 95% пациентов с целиакией, в то время, как остальные пациенты имеют HLA-DQ8. Экспрессия этих HLA-DQ2 или HLA-DQ8 молекул является необходимым, но не достаточным условием развития заболевания [2,7].

Результаты исследования братьев и сестер (риск рецидива целиакии составляет 10%) и идентичных близнецов подтверждает, что гены HLA являются необходимыми для развития болезни, но не единственными генами, которые необходимы для того, чтобы болезнь могла проявиться. Установлено, что HLA гены определяют примерно 1/3 генетической вариантности заболевания [2,9].

Антитела к глиадину (АГА) в течении длительного времени (с 50-х годов прошлого века) оставались основным методом иммунологической диагностики целиакии. Глиадин не является аутоантигеном, однако иммунная реакция против глиадина запускает каскад иммунных реакций, в результате которого развивается аутоиммунное заболевание и появляются аутоантитела [1,4].

Антиглиадиновые антитела класса IgG чувствительны, но неспецифичны, и их можно рассматривать как показатель, отражающий воспаление в желудочно-кишечном тракте. Антитела класса IgA отмечаются у 30-40% больных с целиакией [3,8].

В отличие от АГА, высоко специфичными являются эндомизиальные антитела (ЭМА), вырабатываемые непосредственно к эндомизию. С ЭМА связана тканевая транслутаминаза (ТТГ) – аутоантиген, распознаваемый ЭМА. Этот энзим может играть главную роль в патогенезе целиакии путем деаминации глиадина, приводящего к выраженному пролиферативному ответу глиадин-специфических Т-клеток, которые вовлекаются в воспаление слизистой и дальнейшей активации В-клеток у пациентов, имеющих HLA-DQ2 или -DQ8 [3,28,29,30].

Распространенность псориаза среди дерматологической патологии занимает одно из ведущих мест от 3% до 10-12% и число больных особенно с тяжелыми, трудно поддающимися терапии, приводящими к инвалидизации с каждым годом увеличивается [17,18]. Генетическая предрасположенность к псориазу в настоящее время не вызывает сомнений, однако вопрос о типе наследования продолжает до сих пор оставаться предметом спора ученых. Современной точкой зрения является следующая: псориаз относится к группе сложных или комплексных заболеваний, и наследуемость его является мультифакториальной [25; 26]. Для проявления болезни необходимо взаимодействие многих генов как друг с другом, так и с окружающей средой. При семейном анализе и генотипировании больных псориазом стало очевидно, что разные фенотипы болезни име-

ют разные локусы, сцепленные с болезнью [26].

В настоящее время псориаз рассматривается как хроническое мультифакторное заболевание, имеющее аутоиммунный компонент и развивающееся вследствие неадекватной активации клеточного звена иммунитета, вызывающей воспалительный процесс с цитокиновым профилем Т-хелперов 1 типа [27], содержащие гамма-интерферон в цитоплазме, который стимулирует миграцию макрофагов в очаг воспаления [19-24].

Встречаемость целиакии у больных псориазом изучалась единичными исследователями [16,17], однако если учитывать, что целиакия является генетически предрасположенным заболеванием, как и псориаз, вероятность коморбидности этих состояний велика. Влияние глютеновой энтеропатии на тяжесть течения псориаза по изучению данных литературы не проводилось.

В связи с этим **целью работы** явилось изучение частоты встречаемости ГЭП у больных псориазом и установление ее влияния на степень тяжести течения псориаза.

## Материал и методы

Клиническая часть работы выполнена на базе стационара КРУ «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Симферополь и учебно-научно-лечебном комплексе «Университетская Клиника». Лабораторные и иммуногистохимические исследования проводились в лаборатории ЦНИЛ ГУ «Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского» г. Симферополя.

В стандартный протокол клинического обследования пациентов включали углублённое изучение жалоб, анамнеза жизни (наследственность, профессиональные вредности, перенесённые заболевания, вредные привычки) и заболевания, общее состояние и дерматологический статус.

Всем больным был проведен скрининг для выявления глютеновой энтеропатии – определение антиглиадиновых антител (АГА) класса иммуноглобулинов А и G. Исследование концентрации АГА IgA и АГА IgG проводилось в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест систем «IMMCO Diagnostis» (США). Положительная реакция для АГА IgA и АГА IgG установлена при уровне выше 40,0 ед/мл.

Также определяли уровень антител к эндомизию (Anti-EMA, ЭМА) класса IgA у больных псориазом с положительным титром АГА.

## Результаты исследования

Определение уровня антиглиадиновых антител в сыворотке крови проведено 128 пациентам с псориазом, в прогрессирующей стадии с различной степенью тяжести, легкой, средней и тяжелой, с индексом PASI от 3 до 27 баллов. Титр антител АГА IgA

**Анализ уровня антиглиадиновых антител у больных псориазом, ассоциированных с позитивным титром АГА до лечения ( $M \pm m$ ).**

Группа	АГ.А. IgA, (ед/мл)	АГА IgG, (ед/мл)	Контроль, (ед/мл)	
			АГА IgA, (ед/мл)	АГА IgG, (ед/мл)
1 группа	84,75±9,02*	142,05±12,11*	8,23±4,50	11,22±7,32
2 группа	121,12±17,14**/**	167,21±16,15**/**		

Табл. 2

**Концентрация ЭМА IgA у больных с псориазом, ассоциированных с позитивным титром АГА в зависимости от тяжести псориаза (n,%).**

Степень тяжести течения псориаза	1:20-1:40		1:80		1:160		1:320	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Средняя степень тяжести (n=14)	14	38,9	0	0	0	0	0	0
Тяжелая степень тяжести (n=22)	0	0	8	22,2	7	19,4	7	19,4

и АГА IgG в пределах референтных значений от 0 до 40 ед/мл отмечался у 92 больных. У 36 больных (28,1%) уровень концентрации АГА IgA и АГА IgG в сыворотке крови больных псориазом определялся в пределах от 41 до 187 ед/мл – АГА IgA и от 52 до 235 ед/мл – АГА IgG. Учитывая клиническую характеристику были выделены больные по степени тяжести псориаза с повышенным титром АГА. В группе больных со средней тяжестью заболевания (n=14) уровень АГА IgA отмечался в пределах от 41 до 103, что составило в среднем 84,75±9,02 ед/мл. Уровень АГА IgG колебался в пределах от 52 до 202 и в среднем составил 142,05±12,11 ед/мл.

В группе больных псориазом с тяжелой степенью тяжести (n=22) уровень АГА IgA колебался в пределах 67 до 207 ед/мл, в среднем 121,12±17,14 ед/мл. Уровень АГА IgG отмечался от 76 до 235 ед/мл, в среднем составило 167,21±16,15 ед/мл.

Следует отметить, что все показатели были достоверно повышены относительно контрольных значений ( $P < 0,01$ ) и между группами ( $P < 0,05$ ) (табл.1).

Примечание: \* – достоверность отличия значений групп от контроля ( $P < 0,01$ ); \*\* – достоверность отличия между группами (стадиями) ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, частота выявления АГА двух классов иммуноглобулинов имеет значение в диагностике ГЭП. Анализируя полученные данные можно отметить, что значительное повышение уровня АГА свидетельствует о развитии аутоиммунного процесса, отражающего нарастающий деструктивный процесс в слизистой оболочке, который приводит к выраженному иммунному ответу.

Однако диагностическая роль АГА ограничена, поскольку они не являются строго специфичными для целиакии, так как могут присутствовать в низкой концентрации в контроле, и не всегда выявляются при ГЭП [6].

Учитывая цель исследования всем 36 больным псориазом, ассоциированных с позитивным титром

АГА был проведен более специфичный скрининг для выявления глютенной энтеропатии – определение антител к эндомизию (Anti-ЭМА, ЭМА) класса IgA. Результат считали отрицательным, если титр антител был меньше 1:20, и положительным – в титре 1:40 и более [7].

Установлено, что у 92 (71,9%) пациентов отмечалась отрицательный титр антител. У 14 (10,9%) пациентов отмечалась минимальная позитивная реакция с титром 1:20 до 1:40. У 22 (17,2%) больных псориазом концентрация ЭМА колебалась от 1:80 до выраженных значений (1:320) (табл.2).

Анализ значений таблицы показал, что концентрация ЭМА IgA у больных с псориазом, ассоциированных с позитивным титром АГА титр от 1:20 до 1:40 отмечался у больных со средней степенью тяжести псориаза и составил 38,9%. Более высокий титр наблюдался у больных с тяжелой степенью тяжести. Причем титр 1:80 был у 22,2% пациентов, титр 1:160 – у 19,4% и самый высокий титр 1:320 у 7 пациентов (19,4%).

У таких больных в анамнезе отмечали патологию желудочно-кишечного тракта: нестабильность стула и склонность к запорам, метеоризм. Все больные отмечали хроническую усталость, слабость, утомляемость, раздражительность, депрессии, периодические боли в костях. Клиническая картина у больных с позитивными титрами антител к эндомизию характеризовалась наличием индекса PASI >10 баллов, распространенностью псориазических высыпаний, внесезонным типом обострений и торпидностью к проводимой терапии.

Таким образом, у больных псориазом, ассоциированных с позитивным титром АГА наблюдалась различная тенденция к выработке антител к соединительнотканым структурам в зависимости от выраженности степени тяжести течения заболевания. Следует отметить, что у больных с позитивным АГА и низким позитивным титром к ЭМА, расцениваемый как отрицательный показатель для постановки

ки ГЭП, можно предположить, что у этих 14 больных псориазом имеет место непереносимость глютена. В остальных случаях высокий титр ЭМА свидетельствует о наличии атипичной ГЭП, так как в анамнезе клинические проявления типичной целиакии отсутствовали. Комбинация проведенных тестов повышает специфичность и чувствительность серологического исследования, так как тест на антитела к глиадину более чувствителен, тесты на антитела к эндомизиуму – более специфичны. Поэтому возможен следующий алгоритм серологического исследования при подозрении на целиакию: при выявлении антител к глиадину подтвердить результат исследованием антител к эндомизию.

## Выводы

1. Из 128 обследуемых больных псориазом в прогрессирующей стадии у 36 (28,1%) пациентов определены диагностически значимые позитивные уровни АГА. Из них у 22 пациентов (17,2%) с тяжелой степенью тяжести определен позитивный титр ЭМА IgA, что свидетельствует о наличии у этих больных псориаза, ассоциированного с глютенчувствительной энтеропатией (атипичная форма) и являться одним из факторов, поддерживающих системный воспалительный ответ и клинические симптомы псориаза.

2. Больным псориазом с тяжелым и средне-тяжелым течением с индексом PASI>10, постоянно рецидивирующим и внесезонным типом заболевания, трудно поддающимся различным видам терапии в диагностический алгоритм должны быть включены серологические методы исследования для выявления глютенчувствительной энтеропатии: при позитивных реакциях АГА IgA и АГА IgG необходимо подтвердить результат исследованием антител к ЭМА IgA с целью последующей коррекцией патогенетически обоснованной терапии.

## Литература

1. Донцова О.В. Целиакия и дерматологические проявления: патологические процессы кожи – ключ к диагнозу «глютенчувствительная энтеропатия» / О.В. Донцова // *Consilium medicum Ukraina*. – 2013. – Т. 7, № 6. – С. 3–5.
2. Каганова Н. А. Генетические аспекты псориаза / Н. А. Каганова, Н. В. Фриго, А. А. Кубанов, А. Ф. Знаменская // *Вестник дерматологии*. – 2009. – № 4. – С. 20–26.
3. Лапин С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний / С.В. Лапин, А.А. Тоголян // Издательство «Человек», СПб. 2010, 272 с.
4. Мальков, П.Г. Целиакия: современные представления о патогенезе и классификация (обзор) / П.Г. Мальков, А.В. Москвина, Н.В. Данилова // *Успехи современного естествознания*. – 2008. – № 8. – С. 27–31.
5. Орешко А.С. Частота и клинические особенности кожной патологии при целиакии / А.С. Орешко, П.О. Смирнова, О.Н. Смирнова и др. // *Актуальные проблемы дерматовенерологии. Контроль и профилактика инфекций, передаваемых половым путем: материалы 40-ой науч.-практич. конф. дерматовенерологов и врачей смежных специальностей Санкт-Петербурга*. – СПб., 2005. – С. 31–32.
6. Орешко А.С. Клинические формы глютенной энтеропатии / А.С. Орешко, П.П. Матвеева, Ю.А. Фоминых // *Гастроэнтерология*. – 2002. – № 2–3. – С. 93–98.
7. Парфенов, А.П. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлений и значимости этиотропной терапии / А.П. Парфенов. – М.: Анахарсис, 2007. – 378 с.

8. Abenavoli, L. Cutaneous manifestations in celiac disease / L. Abenavoli, L. Proietti, L. Leggio et al. // *World J Gastroenterol*. – 2006. – Vol 12. – P. 843–852.
9. Admou B. Atypical celiac disease: from recognizing to managing / B. Admou, L. Essaoudini, K. Krati [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – № 63. – P. 71–87.
10. Birkenfeld S. Coeliac disease associated with psoriasis / S. Birkenfeld, J. Dreiber, D. Weitzaman [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2009. – № 161. – P. 1331–1334.
11. Bourgey, M. HLA related genetic risks for coeliac disease. / M. Bourgey, G. Calcagno, N. Tinto et al. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1054–1059.
12. Catassi, C. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms / C. Catassi, A. Fasano // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123. – P. 691–693.
13. Collin, P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? / P. Collin // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, 4 Suppl. 1. – P. 104–108.
14. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment / N. Gujral, H. J. Freeman, B.R. Thomson // *World. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 6036–6059.
15. Lionetti E. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment / E. Lionetti, C. Catassi // *Int. Rev. Immunol.* – 2011. – № 30(4). – P. 219–321.
16. Michaelsson, G. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet / G. Michaelsson, B. Gerden, E. Hagforsen et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol 142. – P. 44–51.
17. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982;106:323-30.

## Коморбидность псориаза и глютенковой энтеропатии

*Яссер Халед Абдель Карим Масадех*

Из 128 обследуемых больных псориазом в прогрессирующей стадии у 36 (28,1%) пациентов определены диагностически значимые позитивные уровни АГА. Из них у 22 пациентов (17,2%) с тяжелой степенью тяжести определен позитивный титр ЭМА IgA, что свидетельствует о наличии у этих больных псориаза, ассоциированного с глютенчувствительной энтеропатией (атипическая форма) и являться одним из факторов, поддерживающих системный воспалительный ответ и клинические симптомы псориаза. Больным псориазом с тяжелым и средне-тяжелым течением с индексом PASI>10, постоянно рецидивирующим и внесезонным типом заболевания, трудно поддающимся различным видам терапии в диагностический алгоритм должны быть включены серологические методы исследования для выявления глютенчувствительной энтеропатии: при позитивных реакциях АГА IgA и АГА IgG необходимо подтвердить результат исследованием антител к ЭМА IgA с целью последующей коррекцией патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: псориаз, целиакия, антиглиадиновые антитела, антитела к эндомизию

## Comorbidity of psoriasis and gluten enteropathy

*Yasser Khaled Abdel Karim Masadeh*

It was determined diagnostically positive levels of anti-gliadin antibodies (AGA) in 36 (28,1%) patients from 128 examined patients with psoriasis in the progressing stage. From them in 22 patients (17,2%) with severe degree of disease positive titer of endomysial antibodies (EMA) IgA was determined, that testifies about psoriasis in these patients, associated with gluten enteropathy (atypical type) and it is one of factors supporting a systemic inflammatory answer and clinical symptoms of psoriasis. Serologic methods of research must be included the different types of therapy for revealing of gluten enteropathy: at the positive reactions AGA IgA and AGA IgG it is necessary to confirm a result by research of antibodies to EMA IgA with the purpose of the following correction of the pathogenetically grounded therapy for patients with psoriasis of severe and middle-severe flow with index PASI>10, constantly relapsing and unseasoned type of disease, which is very difficult to treat.

Key word: psoriasis, celiac disease, anti-gliadin antibodies, endomysial antibodies.