

В помощь практическому врачу

© М.И. КУРДИНА, Л.А. МАКАРЕНКО, 2013
УДК 616.5-02:616-008.9]-036.1

ЛИПОИДНЫЙ НЕКРОБИОЗ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И ДЕРМАТОЛОГА

М.И. Курдина, Л.А. Макаренко

ФГБУ Центральная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации

Рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза, а также клиническая картина и терапия липоидного некробиоза. Приведен пример успешного лечения этого заболевания, развившегося задолго до клинических и лабораторных проявлений нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: липоидный некробиоз, нарушения углеводного обмена, лечение

LIPOID NECROBIOSIS IN THE PRACTICAL WORK OF A THERAPIST AND DERMATOLOGIST

M.I. Kurdina, L.A. Makarenko

Central Clinical Hospital with Polyclinic, General Management Department of Presidential Administration

This paper deals with the main aspects of etiology and pathogenesis, clinical picture and therapy of lipid necrobiosis. A case of successful treatment of the disease that developed long before clinical and laboratory manifestations of disturbed carbohydrate metabolism is reported.

Key words: lipid necrobiosis, disturbances of carbohydrate metabolism, treatment

Поражения кожи и внутренних органов нередко являются проявлениями единого патологического процесса; дерматозы при этом часто дебютируют. Такие заболевания кожи принято называть дермадромами. К классическим примерам последних относят разнообразные поражения кожных покровов и слизистых оболочек при сахарном диабете (СД). Интегументной манифестацией заболевания могут быть разнообразные грибковые, бактериальные и вирусные инфекции (31—49%), локализованный зуд в мочеполовой и заднепроходной областях (19%), трофические нарушения вплоть до язвенных поражений (13%), витилиго (6—10%), крапивница (7%), желтуха (4%), эруптивный ксантомадоз (3%), пигментно-сосочковая дистрофия кожи (3%), липоидный некробиоз — ЛН (1,4%) и пигментная пурпура (0,3%) [1, 2].

ЛН — относительно редкий хронический дерматоз, относящийся к группе локализованных липоидозов кожи [3, 4]. Впервые это заболевание у пациента, страдающего СД, описал в 1929 г. австрийский дерматолог М. Оппенгейм. В России первое описание ЛН принадлежит А.В. Устиновскому (1940) [5]. В настоящее время, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятого пересмотра), это заболевание имеет шифр L92.1.

ЛН может начаться в любом возрасте, преимущественно от 40 до 60 лет; женщины страдают в 3—4 раза чаще, чем мужчины [5—8].

Этиология и патогенез ЛН до настоящего времени полностью не изучены. Основную роль в развитии заболевания играют тесно взаимосвязанные между собой нарушения углеводного, липидного и гормонального обмена, что приводит к расстройству микроциркуляции и последующим деструктивным изменениям соединительной ткани с отложением в местах дегенерации коллагена липидов, полисахаридов, иммуноглобулинов, иммунных комплексов и компонента С3 компонента [3, 4, 9].

Большинство авторов причиной развития дерматоза считают СД, который диагностируют, по разным дан-

ным, у 26—67% пациентов с ЛН [5—7, 9]. У 14—25% больных изменения кожи опережают первые нарушения углеводного обмена на многие годы [3, 5].

Ведущую роль нарушений углеводного обмена в развитии дерматоза доказывают исследования, проводимые у больных с ЛН, страдающих СД как 1-го, так и 2-го типа разной степени тяжести, а также у лиц с нормальной или нарушенной толерантностью к глюкозе. У всех обследованных независимо от наличия эндокринной патологии выявлены изменения гормональной регуляции углеводного обмена: базальная гиперинсулинемия (реже — гипоинсулинемия), повышение уровня инсулина и глюкагона в крови [8, 10].

О патологии липидного обмена у больных с ЛН свидетельствуют гиперлипидемия, повышение уровня плазменных белков, нарушение спектра высших жирных кислот и гиперхолестеринемия [3, 10]. Повышенный уровень липидов способствует гипоксии тканей за счет образования липопротеидного барьера вдоль эндотелия капилляров, затрудняющего диффузию кислорода. Тем самым гиперлипидемия уменьшает капиллярный кровоток на 20—30% [10, 11]. Слабое напряжение кислорода стимулирует перекисное окисление липидов, повышенное содержание токсичных конечных продуктов которого повреждает биологические мембраны [10]. Окисление липопротеинов низкой плотности усиливает продукцию ингибитора активатора пламиногена и тканевого фактора, нарушая процессы фибринолиза и свертывания крови [10, 12]. Как известно, плазменные белки крови (α_2 -глобулин, церулоплазмин и гаптоглобин) являются транспортными системами переноса липидов. У больных с ЛН достоверно повышено отношение уровня гаптоглобина и церулоплазмينا к содержанию альбумина в плазме крови, что способствует гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции [4, 13].

Косвенными признаками нарушения обмена липидов можно считать частое развитие у больных с ЛН таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, атеросклероз сосудов головного мозга, гипертоническая болезнь, жировой гепатоз, хронический холецистит [3, 7].

Среди гормональных факторов развития ЛН особая роль принадлежит тиреоидным гормонам, так как отмечается прямая корреляция между их уровнем в крови и скоростью мобилизации жирового депо, между уровнем свободных жирных кислот и концентрацией свободного тироксина в плазме крови и степенью его поглощения тканями [6, 10]. Снижение уровня трийодтиронина влечет за собой нарушение углеводного и липидного обмена, что проявляется гиперхолестеринемией и избыточным отложением липидов в тканях. Описывается так называемый синдром низкого уровня трийодтиронина, при котором повышено содержание тироксина у больных с ЛН без СД и понижено — при СД. Кроме того, зарегистрировано превышение среднего уровня тиреотропного гормона в 2,5 раза по сравнению с нормой независимо от выявленных изменений углеводного обмена [6, 10].

Клиническим подтверждением важной роли гормональной регуляции в патогенезе ЛН можно считать выявление у 24—31% больных с ЛН патологии щитовидной железы, в частности узлового зоба и гипотиреоза [3, 7].

Описанные выше нарушения углеводного, липидного и гормонального обмена составляют основу патогенеза не только ЛН, но и ряда эндокринных заболеваний. Следовательно, этот дерматоз можно рассматривать как прогностический фактор эндокринной патологии.

Начальные проявления ЛН, как правило, возникают на стопах и голенях, что может быть связано с ангиопатией и высокой вероятностью травматизации этих участков кожного покрова. Первичным морфологическим элементом является плоская плотноватая папула диаметром около 1 см округлых очертаний с четкими границами и гладкой поверхностью. Цвет ее может не отличаться от окружающей кожи или варьировать от желтовато-красного до красно-коричневого, иногда с сиреневым оттенком [3, 7, 8]. Ощущения чаще всего отсутствуют. В дальнейшем в результате периферического роста образуются округлые или овальные бляшки со слегка возвышающимся красновато-фиолетовым периферическим валиком и западающим серовато-желтым центром. Диаметр их может достигать нескольких десятков сантиметров, захватывая целые анатомические области; очертания становятся полициклическими, консистенция — более плотной (рис. 1, см. вклейку). Бляшки чаще располагаются на тыле стоп и передней поверхности голеней, бывают одиночными. На поверхности очагов визуализируются многочисленные разного диаметра телеангиэктазии, как правило сливающиеся в древовидные структуры [3, 8, 9, 14]. По мере прогрессирования заболевания центральная часть бляшек все более западает, кожный рисунок сглаживается, появляются характерный блеск и атрофия. Вследствие травмы в этом месте может сформироваться болезненная язва (рис. 2, см. вклейку). Течение заболевания длительное, процесс периферического роста и атрофии продолжается годами. Помимо классической формы ЛН, описаны более редкие формы дерматоза: мелкопапулезная, саркоидоподобная, склеродермоподобная [3, 14].

Локализация, количество и размер высыпаний, по-видимому, зависят от наличия сопутствующего СД: при СД тяжелого течения наблюдают чаще единичные крупные очаги поражения на коже нижних конечностей. Мелкие множественные высыпания, располагающиеся на коже туловища, рук и ног, обычно отмечают у больных, не страдающих СД [6].

Диагноз ЛН устанавливают на основании данных анамнеза (длительное течение дерматоза, наличие сопутствующей патологии эндокринной системы) и клинической картины поражения кожи. Внешний вид очагов ЛН настолько характерен, что диагноз не пред-

ставляет затруднений. Биопсию кожи производят, как правило, при нетипичном течении заболевания.

Разнообразие патогенетических механизмов ЛН определяет широкий спектр методов его терапии, однако общепринятый стандарт лечения в настоящее время отсутствует. В первую очередь больные нуждаются в выявлении и коррекции сопутствующих заболеваний. Внутрь используют витамины А, Е, С; дезагреганты и ангиопротективные средства: курантил, пентоксифиллин, троксерутин. Их совместное применение усиливает действие аскорбиновой кислоты на структуру и проницаемость сосудистой стенки. Важно помнить и необходимо объяснить больному, что для достижения максимального терапевтического эффекта необходимы комплексный подход и регулярные повторные курсы терапии. В тяжелых случаях возможно системное лечение глюкокортикостероидами и цитостатиками. Иногда глюкокортикостероидные препараты вводят внутривенно. В последние годы в терапии ЛН применяют биологические модификаторы иммунного ответа [16, 17, 19]. При язвенных формах ЛН производят хирургическое иссечение пораженных участков. В наружной терапии используют глюкокортикостероидные кремы и мази, такролимус, регенерирующие и сосудистые препараты (актовегин, солкосерил, пантенол, троксерутин) [15, 16, 18, 19]. Из немедикаментозных методов применяют различные физиотерапевтические процедуры, гипербарическую оксигенацию, лазерную терапию и плазмаферез [2, 13, 19, 20]. Эффективность различных методов лечения, по данным литературы, достигает 92,8 % [3, 5]. Специфической профилактики ЛН не существует. Пациентам, находящимся в группе риска, следует рекомендовать избегать травматизации кожи, исключить занятия профессиональным спортом, ношение одежды из синтетических материалов и/или шерсти, при появлении высыпаний обязательно следует обратиться за квалифицированной медицинской помощью.

Под нашим наблюдением в ЦКБ с 1989 по 2012 г. находилось 42 больных (27 женщин и 15 мужчин) с ЛН; возраст пациентов — от 21 года до 68 лет (в среднем $53 \pm 1,3$ года). При сборе анамнеза и обследовании у 27 (64%) больных выявлены нарушения толерантности к глюкозе и СД, у 15 (35%) — заболевания сердечно-сосудистой системы, у 11 (26%) — сосудов нижних конечностей, у 10 (24%) — заболевания щитовидной железы. У 29 (69%) пациентов поражение органов и систем имело комбинированный характер. Поражение кожи у 37 (88%) больных было представлено одиночными бляшками и лишь у 5 (12%) — многочисленными. Только у одного пациента ЛН проявлялся множественными глубокими язвами на коже нижних конечностей. Диагноз ЛН у всех пациентов подтвержден гистологически и/или с помощью ультразвукового исследования кожи. После установления диагноза всем пациентам было назначено и проводилось комплексное лечение.

Классическое развитие ЛН задолго до дебюта эндокринной патологии демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Б о л ь н а я Д., 64 года, впервые поступила в кожное отделение ЦКБ в марте 2003 г. с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Считает себя больной в течение нескольких месяцев. К врачам не обращалась, самостоятельно не лечилась.

При поступлении высыпания симметричные, монотипные, располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностей, представлены слегка возвышающимися над уровнем кожи бляшками, цвет которых варьирует на различных участках от застойно-розового с сиреневатым оттенком до буроватого. Диаметр бляшек колеблется от 5 до 9 см, очертания округлые и непра-

вильные, границы четкие, поверхность ровная и блестящая, с единичными телеангиэктазиями (рис. 3, а, см. вклейку).

При тщательном клинико-лабораторном обследовании выявлена только гиперхолестеринемия (6,2 ммоль/л). Диагностическая биопсия кожи: эпидермис не изменен, во всех слоях дермы диффузно-очаговые, преимущественно периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с наличием гигантских многоядерных клеток. В среднем и глубоких слоях дермы множественные эпителиоидно-клеточные гранулемы с наличием гигантских клеток, в центральных отделах очаги некробиоза коллагеновых волокон, более крупные гранулы располагаются в более глубоких слоях дермы. При иммуноморфологическом исследовании эпителиальные клетки, клеточные элементы гранул дают положительную реакцию с общим лейкоцитарным антигеном, белком S-100 и виментином, что указывает на их гистиоцитарную природу. С общим эпителиальным антигеном реакция отрицательная.

После установления диагноза ЛН пациентке рекомендована гипокалорийная диета, проведено лечение: плазмаферез — 5 сеансов, гипербарическая оксигенация — 8 сеансов, лазерная терапия (внутривенно и наружно на очаги поражения) — 10 сеансов, иглорефлексотерапия — 10 сеансов, витамин Е (400 мг внутрь в течение 1 мес), трентал (200 мг) и реополиглюкин (400 мл) — по 10 внутривенных вливаний каждого, физиотерапевтическое лечение (общая магнитотерапия и фонофорез гидрокортизоновой мази на бляшки). Наружно использовали мази «Целестодерм» и «Солкосе-

рил» в чередовании. На фоне проводимого лечения зарегистрирована выраженная положительная динамика кожного процесса: отсутствие свежих элементов, уменьшение инфильтрации, уплощение имевшихся ранее бляшек и появление на их фоне участков видимо здоровой кожи. В дальнейшем ежегодные повторные курсы комплексной терапии, аналогичные описанным выше, привели к полному регрессу клинических проявлений ЛН (рис. 3, б, см. вклейку).

Большая ежегодно проходила плановое обследование в условиях стационара. В 2007 г. впервые отмечено некоторое повышение уровня С-пептида (3,6 мг/мл), в 2008 г. — нарушение толерантности к глюкозе (гликемический профиль: глюкоза в 8 ч 6,3 ммоль/л, в 12 ч 9,5 ммоль/л, в 17 ч 10 ммоль/л; глюкозотолерантный тест: глюкоза натощак 5,3 ммоль/л, через 2 ч 9,7 ммоль/л). Эндокринолог диагностировал гиперинсулинизм, ожирение I—II степени. Рекомендовано продолжить соблюдение малокалорийной диеты, прием сиафора по 850 мг на ночь.

К особенностям приведенного наблюдения относятся не только развитие ЛН за 5 лет до появления первых признаков нарушения углеводного обмена, но и полный регресс высыпаний в результате комплексного использования медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Таким образом, липоидный некробиоз может развиваться задолго до клинического дебюта патологии эндокринной системы, что делает необходимым тщательное обследование всех больных с этим дерматозом для выявления в первую очередь сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы.

Сведения об авторах:

ФГБУ Центральная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва

Курдина Мария Игоревна — д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием дерматологии (дерматовенерологическое).

Макаренко Лариса Александровна — канд. мед. наук, доцент каф. многопрофильной клинической подготовки ф-та фундаментальной медицины; e-mail: laram2006@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed K., Muhammad Z., Qauum I. Prevalence of cutaneous manifestations of diabetes mellitus. J. Ayub Med. Coll. Abbottabad. 2009; 21(2): 76—9.
2. Wahid Z., Kanjee A. Cutaneous manifestations of diabetes. J. Pak. Med. Assoc. 1998; 48(10): 304—5.
3. Лезвинская Е.М., Шамаева И.В., Ломовцева О.Б. Клинические и диагностические особенности липоидного некробиоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 4: 22—7.
4. Peuri J., Moreno A., Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. Semin. Cutan. Med. Surg. 2007; 26(2): 87—9.
5. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М.; 1999.
6. Абрамова Е.А. Липоидный некробиоз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1985.
7. Бутов Ю.С., Ильина Т.А., Вавилов А.М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003; 4: 38—42.
8. Главинская Т.А., Петрова Г.А., Салмин А.А. О гормональной регуляции углеводного обмена при липоидном некробиозе. Вестник дерматологии и венерологии. 1991; 9: 4—6.
9. Немкаева Р.М., Гордеева Г.В. Липоидный некробиоз. Вестник дерматологии и венерологии. 1995; 1: 57—9.
10. Самсонов В.А., Хачукова Л.М. Липоидный некробиоз: патогенез, клиника, лечение. Вестник дерматологии и венерологии. 2002; 1: 13—9.
11. Hafner J. Differential ulcer cruris diagnosis. Ther. Umsch. 1998; 55(10): 632—42.
12. Азизова О.А., Ройтман Е.В., Дементьева И.И. и др. Влияние свободнорадикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз. Гематология и трансфузиология. 1997; 6: 3—6.
13. Basaris S., Braga-Basaria M. Necrobiosis lipoidica diabetorum: response to pentoxifylline. J. Endocrinol. Invest. 2003; 26(10): 1037—40.
14. Владимиров В.В. Материалы к патогенезу и терапии липоидного некробиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1971.
15. Очеленко С.А., Монахов К.Н. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при atopическом дерматите и других заболеваниях кожи. Российский аллергологический журнал. 2011; 2: 1—5.
16. Hu S., Bevona C., Winterfield L. et al. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab: report of a case. Arch. Dermatol. 2009; 145(4): 437—9.
17. Tan E., Patel V., Berth-Jones J. Systemic corticosteroids for the outpatient treatment of necrobiosis lipoidica in a diabetic patient. J. Dermatol. Treat. 2007; 18(4): 246—8.
18. Patsatsi A., Kuriakou A., Sotiriadis D. Necrobiosis lipoidica: early diagnosis and treatment with tacrolimus. Case Rep. Dermatol. 2011; 3(1): 89—93.
19. Zeichner J., Stern D., Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 54(3): 120—1.
20. Rallis E., Korfitis C., Gregoriou S. et al. Assigning new roles to topical tacrolimus. Expert Opin. Invest. Drugs. 2007; 16(8): 1267—76.

Поступила 17.09.12

К ст. Курдиной М. И. и соавт.



Рис. 1. Липоидный некробиоз, бляшечная форма.



Рис. 2. Липоидный некробиоз, язвенная форма.

К ст. Козловской В. В. и соавт.

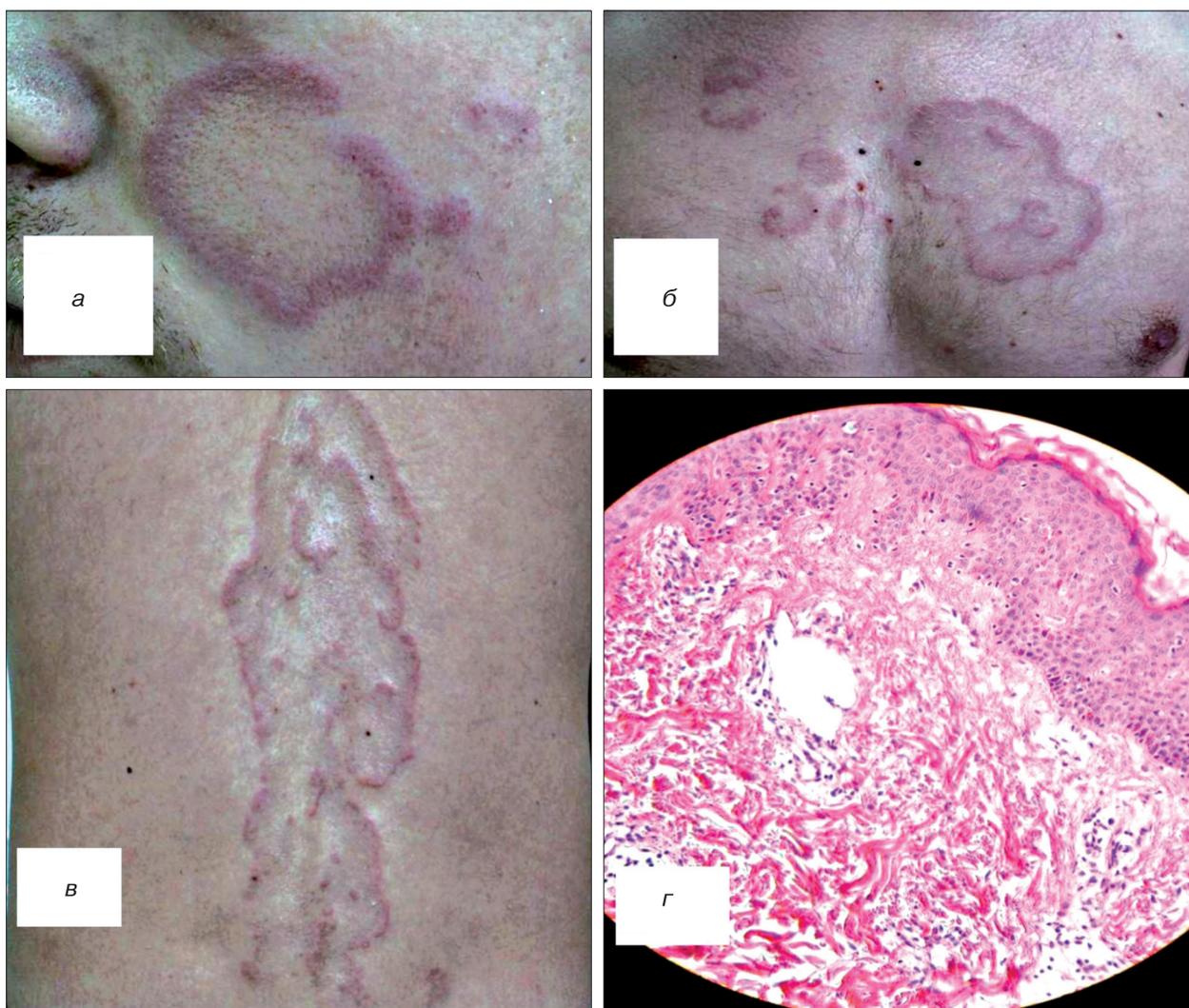


Рис. 2. Больная Б., 25 лет. Диагноз: кольцевидная эритема Дарье, глубокий тип. Неспецифическая терапия, рекомендованная для эритемы Дарье (антигистаминные, антибиотики, противовоспалительные местные средства), оказалась неэффективной. Положительный эффект только от применения системных антималарийных препаратов и местной кортикостероидной терапии: а, б, в — высыпания по типу «кольцо в кольцо» без шелушения; г — патоморфологическая картина: неплотный воспалительный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат (соответствует опухолевидной волчанке, идентичной так называемой «глубокой кольцевидной эритеме Дарье»). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$.

К ст. Курдиной М. И. и соавт.



Рис. 3. Распространенный ЛН у больной Д. до (а) и после (б) лечения.

К ст. Козловской В. В. и соавт.

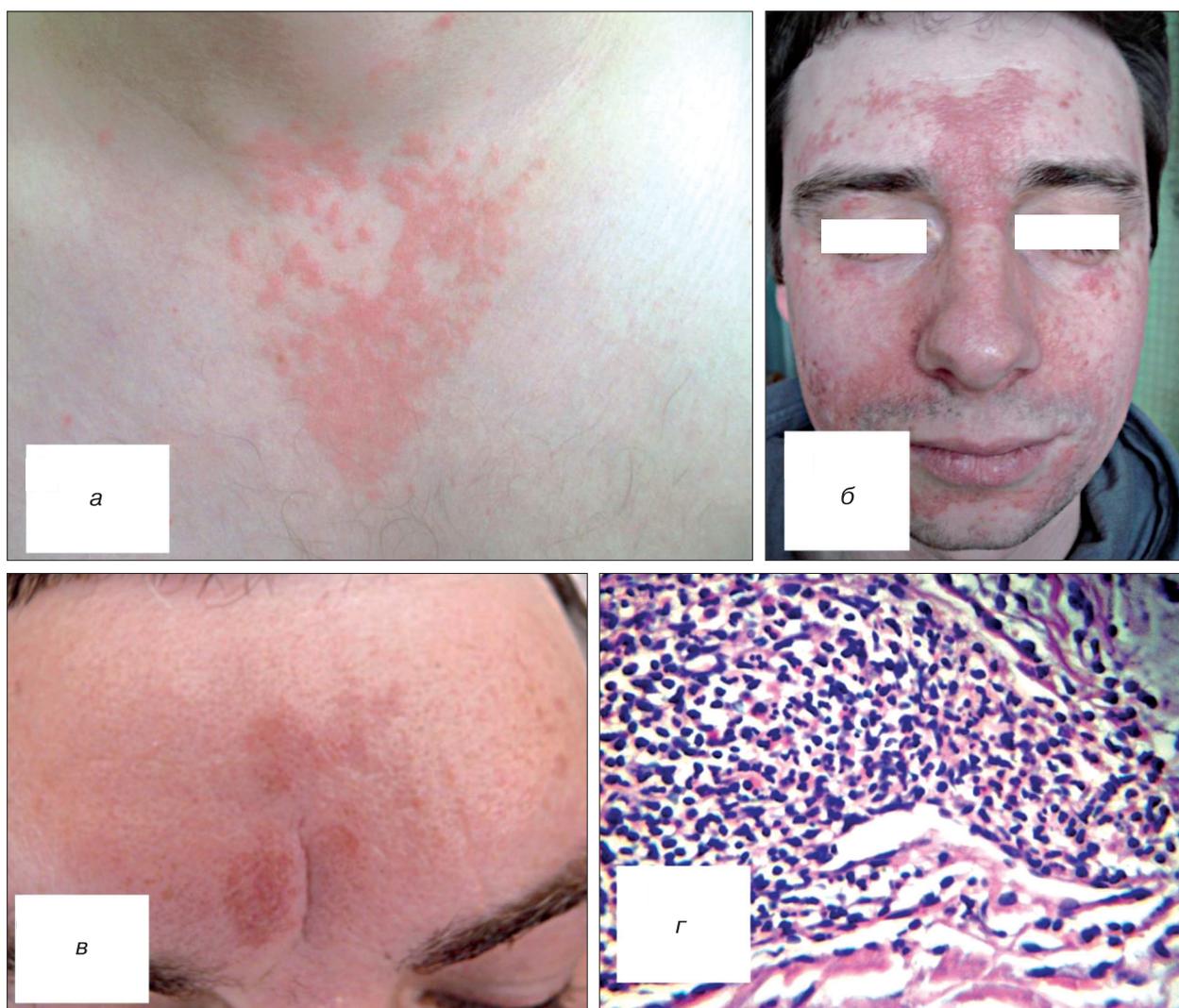


Рис. 3. Больной С., 19 лет. Диагноз: полиморфный фотодерматит: папулезные высыпания, четко отграниченные областью декольте (а). Больной Л., 29 лет. Диагноз: розацеа; мелкие розовые сгруппированные папулы лица (б). Больной В., 44 года. Диагноз: гранулема лица; коричневатые мягкие бляшки на коже лба, без шелушения (в). Гранулема лица (г); патоморфологическая картина характеризуется глубоким инфильтратом, состоящим из эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов, эпидермис не поврежден. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.