

УДК 616.5-002.2:612.123:616.379-008.64

Болезнь Оппенгейма-Урбаха

Л.А. ЮСУПОВА, З.Ш. ГАРАЕВА, Г.И. МАВЛЮТОВА, Е.И. ЮНУСОВА

Казанская государственная медицинская академия

Юсупова Луиза Афгатовна

доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
дерматовенерологии и косметологии
420061, г. Казань, ул. Ершова, д. 14, кв. 7
тел. 8-917-260-32-57, e-mail: yuluizadoc@hotmail.com

В статье приводятся сведения о болезни Оппенгейма-Урбаха — гранулематозном хроническом заболевании, характеризующимся мультифакториальным генезом на фоне иммунологических изменений, нарушений углеводного и липидного обмена, а также патологии микроциркуляторных процессов. Рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза, клинической картины, классификации, дифференциальной диагностики заболевания, а также методов ведения и лечения больных.

Ключевые слова: болезнь Оппенгейма-Урбаха, липоидный некробиоз, сахарный диабет, нарушения углеводного и липидного обмена.

Oppenheim-Urbach disease

L.A. YUSUPOVA, Z.SH. GARAEVA, G.I. MAVLYUTOVA, E.I. YUNUSOVA

Kazan State Medical Academy

The article gives information about the Oppenheim-Urbach disease — is the chronic granulomatous disease, characterized by a multifactorial genesis against the immunological changes of carbohydrate and lipid metabolism, micro vascular disease processes. The issues of etiology and pathogenesis, clinical presentation, classification, differential diagnostics of the disease, and also methods of management and treatment of patients are discussed.

Key words: disease Oppenheim-Urbach, lipid bionecrosis, diabetes, disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

Болезнь Оппенгейма-Урбаха (липоидный некробиоз) — редкое гранулематозное хроническое заболевание сосудисто-обменного характера, представляет собой локализованный липоидоз с отложением липидов в тех участках дермы, где имеется дегенерация или некробиоз коллагена [1]. Первое описание этого заболевания было сделано Морисом Оппенгеймом в 1929 г. У пациента, продемонстрированного на заседании Венского дерматологического общества, визуализировались очаги на вентральной и дорсальной поверхностях голени, туловище и лице. Изначально элементы представляли собой папулы, затем узелковые бляшки. Заболевание получило название *dermatitis atrophicans lipoidica diabetica*. В 1932 г. Эрих Урбах описал второй случай «метаболического дерматоза» у женщины 44 лет и переименовал его в *necribrosis lipoidica, seu diabetis*. В России впервые липоидный некробиоз был описан в 1940 г. А.В. Устиновским. В 1960 г. T.G. Rollins и R.K. Winkelmann показали, что дерматоз может развиваться и у пациентов без сахарного диабета. [2]. Первые симптомы дерматоза обычно возникают в возрастной группе от 20 до 60 лет [3]. В детском возрасте болезнь Оппенгейма-Урбаха встречается редко [4]. Среди женщин

заболеваемость в три раза выше, чем среди мужчин, наблюдаются также семейные случаи некробиоза [5, 6].

Болезнь Оппенгейма-Урбаха может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Крона и язвенным колитом, саркоидозом, витилиго, что объясняется фенотипическими и функциональными дефектами клеточного иммунитета [2, 7]. Частота болезни Оппенгейма-Урбаха среди взрослых пациентов с сахарным диабетом составляет 0,1-3%. При сахарном диабете у детей патология встречается у 0,3% больных. Клинические наблюдения Marchetti и соавт. показывают, что болезнь Оппенгейма-Урбаха чаще возникает у пациентов с сахарным диабетом первого типа (6,5%) и «maturity-onset diabetes of the young» или MODY-диабетом (2,8%), по сравнению с сахарным диабетом второго типа (0,4%) [2, 8].

Факторами риска болезни Оппенгейма-Урбаха являются нарушения гормонального, углеводного и липидного обмена, воздействие на сосудистое русло и формирование микроциркуляторных расстройств [2, 9]. К факторам, провоцирующим очаговую дегенерацию коллагена, могут относиться: очаговые нарушения кровоснабжения и гемос-

таза вследствие микроангиопатии у диабетиков, первичная дегенерация или нарушение синтеза коллагеновых волокон, непосредственно связанные с диабетом или микротравмой у лиц, не страдающих сахарным диабетом, вторичная дегенерация вследствие распространяющейся гранулемы, которая сама может быть вызвана отложением иммунных комплексов. У части больных возникновению липоидного некробиоза предшествуют заболевания сосудов нижних конечностей (варикозно расширенные вены), травмы (ушибы, царапины, укусы насекомых и пр.) [1].

Важную роль в развитии кожных поражений играют нарушение нервной трофики, дегидратация кожи на фоне автономной нейропатии. В связи с тем, что болезнь Оппенгейма-Урбаха тесно ассоциирована с сахарным диабетом, в большинстве случаев ведущей причиной патологии рассматривается нарушение углеводного обмена. В то же время метаболические изменения могут инициировать отклонения в липидном обмене. У 10% пациентов длительное медицинское наблюдение показывает запоздалое начало нарушений метаболизма углеводов [1]. Нарушения углеводного и липидного обменов вызывают изменения в стенках сосудов дермы, нарушая процессы окисления и питания в эндотелии. При болезни Оппенгейма-Урбаха выявлены достоверные количественные изменения липидного спектра, выражающиеся в повышении уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижении липопротеинов высокой плотности [10]. При анализе показателей хемиллюминесценции липопротеидов низкой и очень низкой плотности (апо-В-липопротеидов) в сыворотке крови и спектрофлуорометрии оснований Шифа в сыворотке и коже больных болезнью Оппенгейма-Урбаха Акимовым В.Г. (1991) была обнаружена активация перекисного окисления липидов [11]. Ведущим патогенетическим фактором поражения кожи при болезни Оппенгейма-Урбаха является также диабетическая микроангиопатия, сопровождающаяся склерозированием и облитерацией кровеносных сосудов, что приводит к некробиозу дермы с последующим отложением в ней липидов. Причиной возникновения сосудистой патологии может быть активация свободнорадикальных процессов в липидах клеточных мембран, которая усугубляется усиливающейся гипоксией [2]. Определенный интерес представляет изучение структурно-функционального состояния клеточных мембран, проведенное Ильиной Т.А. (2004) на мембранах эритроцитов, которые отражают общие принципы структуры мембран клеток организма и постоянно находятся в биохимическом взаимодействии со всеми органами и тканями организма. При оценке фосфолипидов мембран эритроцитов исследователи отметили увеличение в сыворотке концентрации лизофосфатидилхолина, которое указывает на накопление цитотоксических продуктов и нарушение микроциркуляторных процессов в коже, создавая условия для формирования некробиотических реакций коллагеновой ткани [11].

Клиническая картина болезни Оппенгейма-Урбаха весьма многообразна. Наличие или отсутствие сахарного диабета не предопределяет клинического течения болезни Оппенгейма-Урбаха. Однако установлено преобладание определенных изменений (на голених в виде одиночных очагов с атрофией и нередко с изъязвлением) при сочетании с инсулинозависимым сахарным диабетом в виде множественных элементов на верхней половине туловища [11]. В процесс могут вовлекаться различные участки кожного покрова на голове, кистях, предплечьях, плечах, бедрах, туловище (рис.1, 2). Это можно объяснить, вероятно, тем, что при диабете патологические изменения первоначально происходят в мелких сосудах именно нижних конечностей. На коже появляются узелковые или пятнистые элементы величиной 0,3 см и более. Цвет их са-

Рисунок 1.
Болезнь Оппенгейма-Урбаха, классическая форма (наблюдение Л.А. Юсуповой)



мый различный: от цвета кожи до желтовато-красноватого, красновато-коричневого, красновато-фиолетового, сиреневого и красного. Границы элементов относительно четкие, очертания варьируют от округлых до неправильных, на поверхности может быть легкое шелушение, а в основании при пальпации определяют небольшую инфильтрацию. Исход процесса завершается деструктивными изменениями в виде эрозий или язв с последующим рубцеванием [1, 11].

Самцовым В.А. и Авраменко В.А. (1991) предложено выделять две формы болезни Оппенгейма-Урбаха — часто встречающуюся и редко встречающуюся, с десятью вариантами клинического течения. В классификацию часто встречающегося некробиоза входит: классический вариант; склеродермоподобный вариант; типа кольцевидной гранулемы; пятнисто-папулезно-бляшечный вариант. Редко встречающийся некробиоз включает: ксантоматозный вариант; типа возвышающейся стойкой эритемы; типа системной красной волчанки; типа злокачественного атрофического папулеза (болезнь Дегоса); саркоидоподобный вариант; папулонекротический вариант [11].

Наблюдается закономерность локализации, числа и размера высыпаний в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета. При сахарном диабете средней тяжести и тяжелой форме заболевания визуализируются чаще крупные единичные очаги поражения, локализованные, как правило на голених, стопах, реже — на бедрах. У лиц, не больных диабетом, высыпания мелкие, множественные, расположенные не только на нижних конечностях, но и на туловище, верхних конечностях, лице. Обнаружена некоторая взаимосвязь характера клинических проявлений болезни Оппенгейма-Урбаха с измене-



ниями углеводного обмена. Склеродермоподобный, поверхностнобляшечный дерматозы, а также дерматоз типа кольцевидной гранулемы могут развиваться как на фоне сахарного диабета различной степени тяжести, сопровождающегося нарушением толерантности к глюкозе, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена. Редко встречающиеся формы некробиоза, например папулезная, пятнистая, папулонекротическая, саркоидоподобная, протекают в основном без каких-либо нарушений углеводного обмена [11].

Патогистологически принято выделять два типа изменений: некробиотический и гранулематозный. При некробиотическом типе в глубоких отделах дермы некробиоза коллагеновых волокон с локализованным вокруг них воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, гистиоцитов и фибробластов. Кроме того, можно наблюдать эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, скопления плазматических клеток, цитоплазма которых богата РНК. В кровеносных сосудах отмечают характерные признаки микроангиопатии: фиброз и гиалиноз стенок, частичную или полную облитерацию просветов сосудов. При гранулематозном типе очаги некробиоза выражены слабо, видны гранулемы, состоящие из эпителиоидных и гигантских клеток. Эпидермис обычно не изменен. При атипичном течении обнаружены признаки дистрофии коллагеновых волокон с различной выраженностью периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрацией [11, 12].

Диагноз болезни Оппенгейма-Урбаха базируется на результатах клинического обследования с углубленным изучением углеводного и липидного обмена, биохимического и гистологического исследования, рекомендуется проведение теста на толерантность к глюкозе. Важно быть внимательным к диабетикам с артериальной недостаточностью из-за риска стойкого изъязвления. При необходимости консультация эндокринолога и диетолога.

Заболевание следует дифференцировать от хронического прогрессирующего дискообразного гранулематоза Мишера-Ледера. Поражения кожи при этих заболеваниях почти идентичны. Диагностика зависит только от результатов гистологического исследования: при гранулематозе Мишера-Ледера не наблюдают характерных для некробиоза липоидных отложений в очагах фибриноидной дегенерации коллагена. Следует отметить большое клиническое сходство склеродермоподобного некробиоза с бляшечной склеродермией на определенных стадиях развития процесса. При свежих очагах склеродермии коллагеновые пучки отечны и гомогенны. Воспалительный инфильтрат вызывает дегенерацию жировых клеток. Эластические волокна преждевременно изношенные, могут разрушаться. В старых очагах дерма значительно утолщена, коллагеновые пучки гипертрофированы, склерозированы и расположены компактно, воспалительный инфильтрат исчезает. В отличие от некробиоза, коллагеновые пучки не разрываются, очагов некробиоза коллагена не наблюдают. При окрашке Суданом III или IV не выявляют липоидные зерна или их скопления. Ранние проявления болезни Оппенгейма-Урбаха следует дифференцировать от кольцевидной гранулемы, так как патоморфологические изменения в дерме могут иметь сходные признаки. При кольцевидной гранулемы нет изъязвления эпидермиса, отсутствуют сосудистые изменения, не выявляются гигантские клетки и отложения липидов, наблюдают атрофию, изъязвления эпидермиса. При дифференцировке некробиоза от индурированной эритемы (болезнь Базена) следует обратить внимание, что помимо большого своеобразие клинических проявлений, внеклеточное расположение липоидных отложений в очагах фибриноидной дегенерации коллагена совершенно несвойственно выявляемым гистологически в дерме типичным туберкулоидным структурам при индурированном туберкулезе кожи [9, 10, 11].

При назначении терапии необходимо помнить, что на

Рисунок 2.
Болезнь Оппенгейма-Урбаха, классическая форма (наблюдение Л.А. Юсуповой)



состояние болезни Оппенгейма-Урбаха, которая уже присутствует, специфическое лечение диабета не оказывает влияния. В этом состоит парадокс данного явления, которое может представлять собой совершенно специфическое осложнение сахарного диабета, на которое нельзя воздействовать одним лишь контролем над диабетической гликемией. Следует, однако, подчеркнуть, что строгий контроль за диабетом, даже если он не улучшает клиническую картину заболевания, обеспечивает лучший прогноз и уменьшает риск осложнений [1].

Наружная терапия в виде окклюзионных повязок, фонофореза или инъекций внутрь очагов кортикостероидов могут ослабить воспаление на их периферии и остановить прогрессирование склероатрофических бляшек. При этом кортикостероиды должны обладать высокой фармакологической активностью. Если периферическая часть очага уплощается, а воспаление уменьшается, следует проводить поддерживающую терапию посредством открытых аппликаций. Также рекомендуется использовать ангиотропные средства. В упорных случаях применяется местная терапия фотосенсибилизатором и ультрафиолетом А (ПУВА) 1-2 раза в неделю, даже в случае изъязвления очагов и независимо от ассоциации с диабетом. После местного нанесения 0,15% эмульсии фотосенсибилизирующего средства очаги облучают ультрафиолетом А с начальной дозой 0,5 Дж/см², прибавляя по 20% при каждом последующем сеансе, если лечение нормально переносится. Полного очищения или существенного улучшения можно ожидать при средней кумулятивной дозе ультрафиолета А менее 100 Дж/см², в случае если очаги не слишком атрофичны [1, 11].

Системно рекомендуются препараты с антитромбоцитным и расширяющим сосуды действующими веществами, антикоагулянты и противовоспалительные средства, а также при наличии показаний могут быть рекомендованы иммуносупрессанты. Если активность заболевания высокая, а симптомы тяжелые, рекомендуется короткий курс (5-6 недель) системных кортикостероидов под строгим контролем гликемии. В случае, если 6-недельная схема с пероральным приемом системных кортикостероидов при строгом контроле гликемии у пациентов-диабетиков не дает эффекта при лечении инвалидирующих пациента очагов, пациенту можно предложить хирургическое лечение. При присоединении бактериальной инфекции в очагах изъязвления назначаются местные и пероральные антибиотики. В случае постоянной эритемы и телеангиэктазии для косметического улучшения рекомендуется импульсная лазеротерапия на красителе [1, 13].

Течение болезни Оппенгейма-Урбаха длительное, хроническое, рецидивирующее. Профилактика заболевания сводится к соблюдению диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и холестеринсодержащих продуктов. Необходимо максимально ограничить воздействие факторов, способствующих нарушению микроциркуляции в тканях, особенно травм в области голени, отказаться от курения. Осложнения возможны те же, которые угрожают



большим с нарушением углеводного обмена.

Таким образом, болезнь Оппенгейма-Урбаха является актуальной проблемой медицины и приводит к развитию значительных косметических дефектов. Вместе с тем остается открытым вопрос о патогенезе заболевания, не существует единых алгоритмов диагностики и лечения. Решение данных проблем требует дальнейших исследований с использованием мультидисциплинарного подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 316—318.
2. Семенова Д.А., Токмакова А.Ю. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности // Сахарный диабет. — 2011. — № 4. — С. 51—53.
3. Wee S.A., Possick P. Necrobiosis lipoidica // Dermatol. Online J. — 2004. — № 10 (3). — P. 18.
4. Хегер Петр Г. Детская дерматология / Пер. с нем. под. ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. — М.: Издательство Панфилова; БИНОРМ. Лаборатория знаний. — 2013. — С. 497—498.

5. Lynch J.M., Barrett T.L. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part II—the «red» granulomas // J. Cutan. Pathol. — 2004. — № 31 (6). — P. 409—418.

6. Roche-Gamón E., Vilata-Corell J.J., Velasco-Pastor M. Familial necrobiosis lipoidica not associated with diabetes // Dermatol. Online J. — 2007. — № 13 (3). — P. 26.

7. Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L., Rogala-Poborska I. Miescher's granulomatosis (granulomatosis disciformis chronica et progressiva) in a non-diabetic patient—case report // Diagn. Pathol. — 2009. — № 4. — P. 28.

8. Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare // Pediatr. Dermatol. — 2006. — № 23 (3). — P. 247—250.

9. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H. H., Burgdorf Wh. C. Necrobiosis lipoidica // Dermatology. — 2002. — P. 1305—1306.

10. Бутов Ю.С., Ильина Т.Н., Вавилов А.М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2003. — № 4. — С. 38—42.

11. Самсонов В.А., Бутов Ю.С. Липоидный некробиоз // Клиническая дерматовенерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 2. — С. 511—522.

12. Ngo B., Wigington G., Hayes K., Huerter C., Hillman B., Adler M., Rendell M. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum // Int. J. Dermatol. — 2008. — № 47 (4). — P. 354—358.

13. Lacroix R., Kalisiak M., Rao J. Dermacase. Necrobiosis lipoidica // Can. Fam. Physician. — 2008. — № 54 (6). — P. 857—867.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель).
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.