

Липоидный некробиоз и другие поражения кожи при сахарном диабете

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко, К.Ю. Пряхина, К.Н. Нагаева

ФГУ Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов)

Кожные изменения наблюдаются как в дебюте сахарного диабета (СД), так и при развитии его осложнений (нефропатии, нейропатии, хайропатии). Они могут быть обусловлены: метаболическими нарушениями, присоединением инфекции, длительным использованием инсулинов животного происхождения, а также наблюдаться в рамках различных синдромов, включающих СД (табл. 1).

Одним из кожных поражений, возникающих при метаболических нарушениях, является **диабетическая дермопатия**. Она начинается с папулезных высыпаний на передней поверхности голени, которые затем переходят в округлые, атрофические, красновато-коричневые пятна диаметром до 1 см.

Проявлением **кольцевидной гранулемы** (рис. 1) являются расположенные кольцом или полукольцом мелкие множественные папулы. Они могут быть красновато-розовые или не отличаться по цвету от окружающей кожи, имея в диаметре 1–5 см.

Диабетические пузыри (рис. 2) образуются спонтанно и являются следствием трофических нарушений вследствие автономной периферической полинейропатии. Характерны интраэпидермальные пузыри на пальцах стоп, рук, реже – на коже нижних конечностей выше стоп. Их развитие провоцируется трением обуви или одежды. Диабетические пузыри могут служить входными воротами вторичной инфекции.



Рис. 1. Кольцевидная гранулема



Рис. 2. Диабетический пузырь

Таблица 1

Классификация кожных поражений при сахарном диабете			
Обусловленные метаболическими нарушениями	Постинъекционные липодистрофии	Инфекции	При синдромах, включающих СД
Диабетическая дермопатия Липоидный некробиоз Кольцевидная гранулема Диабетический пузырь Эруптивные ксантомы Склеродерма Витилиго	Липоатрофия Липогипертрофия	Кандидоз Стафилококковая этиология Нозоцеребральный мукороз	Врожденная генерализованная липодистрофия Синдром инсулинорезистентности и <i>acanthosis nigricans</i> типа А Синдром инсулинорезистентности и <i>acanthosis nigricans</i> типа Б Гемохроматоз

Эруптивные ксантомы (рис. 3) представляют собой множественные красновато-желтые папулы. Они появляются у больных с тяжелым течением СД и выраженной гипертриглицеридемией. В отличие от ксантом, наблюдающихся при семейной гиперхолестеринемии, они окружены розовой или красной каймой. Гистологически определяется скопление ксантомных клеток (макрофагов, нагруженных липидами). Эруптивные ксантомы иногда возникают как реакция на травму (феномен Кебнера) и в этом случае располагаются линейно [1]. После устранения дислипопротеидемии они исчезают.

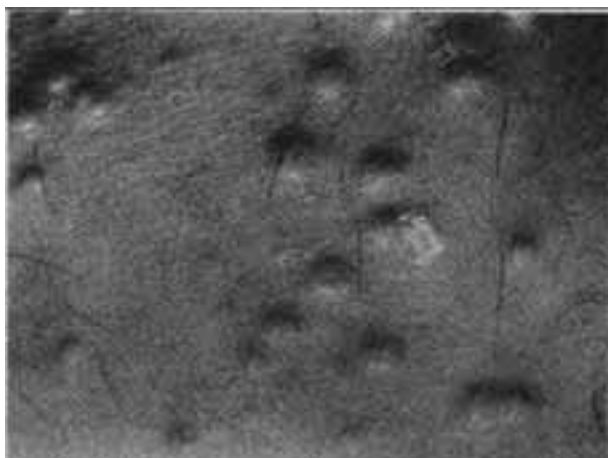


Рис. 3. Эруптивные ксантомы

Витилиго (рис. 4) связано с уменьшением количества эпидермальных меланоцитов. Витилиго рассматривают как самостоятельное заболевание кожи аутоиммунной природы. Довольно часто витилиго сочетается с СД 1 типа. Поражения характеризуются пятнами белой окраски с четкими границами. Иногда края пятна гиперпигментированы и в редких случаях – гиперемированы. Наиболее часто в процесс вовлекаются периоральные, периорбитальные и аногенитальные области, локти, колени, подмышечные и паховые складки, предплечья. Характерна симметричность процесса. Могут обесцвечиваться волосы (лейкотрихия) [2].



Рис. 4. Витилиго

В местах инъекций инсулина, при длительном течение СД, могут возникать постинъекционные дистрофии, которые подразделяются на липоатрофии и липогипертрофии.

Липоатрофия (минус-ткань) характеризуется уменьшением количества подкожной жировой клетчатки, вплоть до ее полного исчезновения. Причины постинъекционной липоатрофии: кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на компоненты препарата [3]. В местах инъекций может возникать и **липогипертрофия** (плюс-ткань), обусловленная усилением липогенеза. С использованием препаратов человеческого инсулина, не содержащих фенола и крезола, частота встречаемости постинъекционных липодистрофий резко снизилась.

На фоне СД увеличивается частота возникновения гнойно-инфекционных заболеваний кожи. Характерны рецидивирующий фурункулез, карбункулы, реже – инфекция, вызванная условно-патогенными грибами.

Кандидоз обычно вызывается *Candida albicans*. Кандидоз кожи и слизистых характеризуется красными бляшками с приставшим к ним белым экссудатом и располагающимися рядом пустулами. Очень часто наблюдается кандидозный вульвовагинит. Как у мужчин, так и у женщин встречается перианальный дерматит. Другие формы кандидоза кожи и слизистой включают молочницу (инфекции слизистой оболочки полости рта), заеды (ангулярный хейлит), интертриго (инфекция кожных складок), хронический межпальцевой эрозивный кандидоз (межпальцевая эрозия) [4]. По-видимому, увеличение уровня глюкозы способствует росту *Candida*. Пациенты с рецидивами кандидоза должны быть обследованы на наличие у них СД.

Иногда диабетический кетоацидоз осложняется мукоромикозом — тяжелой прогрессирующей инфекцией мягких тканей, вызванной грибами-сапрофитами *Mucor*, *Phizopus* и *Absidia spp.* **Назоцеребральный мукороз** плохо поддается лечению системными противогрибковыми средствами и нередко приводит к смерти [5].

Кожные бактериальные инфекции у больных СД появляются довольно часто и характеризуются длительным течением. Диабетические язвы стопы занимают среди них ведущее место и требуют наибольших затрат на лечение. Онемение стоп, связанное с диабетической нейропатией, препятствует распознаванию повреждения, а гипергликемия, нарушающая функцию лейкоцитов, способствует развитию бактериальной инфекции. **Стафилококковые** фолликулит, фурункулез и кожные абсцессы у таких больных подробно описаны и поддаются лечению антибиотиками. Не только стафилококки, но и другие микроорганизмы (клостридии, кишечная палочка, анаэробы) способны вызывать гнойно-некротические процессы при СД. В литературе описаны случаи наружной некротизирующей инфекции уха, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Поражения кожи при синдромах, включающих СД, включают врожденную генерализованную липодистрофию и *acantosis nigricans*.

Для **врожденной генерализованной липодистрофии** характерны полное исчезновение подкожной жировой клетчатки, инсулинорезистентность, гипергликемия, гипертриглицеридемия в сочетании с гиперпигментацией (*acantosis nigricans*), спланхномегалией, гипертрофией мышц. Пациенты отличаются типичными внешними признаками: большие кисти и стопы, лицо как бы обтянуто грубой кожей, гипертрихоз. Синдром наследуется ауто-сомно-рецессивно и проявляется на первом году жизни.

Синдром инсулинорезистентности и *acantosis nigricans* типа А обусловлен снижением количества инсулиновых рецепторов и пострецепторными дефектами. Он встречается у молодых женщин и сопровождается дисфункцией яичников (избыточной продукцией андрогенов и недостаточной продукцией эстрогенов) и гирсутизмом. *Acantosis nigricans* (рис. 5) или «черный акантоз» представляет собой папиллярно-пигментную дистрофию кожи, проявляющуюся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховой и подмышечной областях. *Acantosis nigricans* считают дерма-



Рис. 5. *Acantosis nigricans*

тологическим проявлением тяжелой инсулинорезистентности [7]. При **синдроме инсулинорезистентности типа Б** нарушение действия инсулина обусловлено наличием антител к его рецепторам.

Выраженная гиперпигментация наблюдается и при **гемохроматозе**. При этом ауто-сомно-рецессивном наследуемом заболевании в организме накапливается железо вследствие его повышенного всасывания в кишечнике. Помимо гиперпигментации, клиническими проявлениями гемохроматоза являются цирроз печени, поражение сердца, СД.

К поражению кожи, обусловленному метаболическими нарушениями, относится и **липоидный некробиоз**. Поскольку при гистологическом исследовании обнаруживаются липидные зерна, то это поражение иногда называют дислипоидозом кожи. Липоидный некробиоз

рассматривают как самостоятельное заболевание. В его основе лежит микроангиопатия, влекущая за собой дезорганизацию соединительной ткани с отложением в ней липидов (липоидная дистрофия коллагена) и последующим некробиозом.

Как самостоятельное заболевание липоидный некробиоз встречается у 10% больных; для 24% больных характерны нарушение толерантности к глюкозе и отягощенная по СД наследственность. В 66% случаях липоидный некробиоз развивается на фоне СД. У женщин это поражение наблюдается втрое чаще, чем у мужчин. Липоидным некробиозом страдает менее 1% (0,3–0,7%) больных СД, чаще больные СД 1 типа.

Представляем типичный случай сочетания липоидного некробиоза и СД 1 типа.

Больная А., 21 год, наблюдалась в отделении дебюта сахарного диабета ЭНЦ с 05.09.2006 по 18.09.2006 г. с диагнозом: сахарный диабет 1 типа средней тяжести, стадия субкомпенсации; диабетическая полинейропатия нижних конечностей; ожирение 1-й степени; липоидный некробиоз правой голени. При поступлении предъявляла жалобы на гипергликемию до 20 ммоль/л, избыточную массу тела (за последний год прибавка в весе 5–7 кг), эпизодическое чувство онемения и покалывания в нижних конечностях, наличие на передней поверхности правой голени округлых темно-красных пятен с четкими контурами 2–5 см в диаметре, безболезненных, с периодическими очагами нагноения в центре.

Из анамнеза: страдает СД 1 типа с 1997 г. (с 12 лет) в течение 9 лет. Постоянно получает интенсифицированную инсулинотерапию (Протафан, Актрапид). На момент поступления суммарная суточная доза Протафана – 30 ед, Актрапида – 38 ед.

При осмотре: рост – 170 см, масса тела – 90 кг, ИМТ – 31 кг/м². Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 89 уд./мин, АД 130/85 мм рт. ст. Пульсация на артериях стоп удовлетворительная.

Status localis: на коже передней и латеральной поверхностях правой голени определяются округлые темно-красные пятна с четкими контурами от 2 до 5 см в диаметре, безболезненных, без очагов нагноения. Центральная зона этих участков слегка атрофична и уплотнена, рисунок сглажен; сквозь эпидермис видны расширенные сосуды дермы; волосные фолликулы на этих участках отсутствуют; периферическая зона слегка возвышается над очагами поражения. Периодически бляшки изъязвляются.

Первое пятно появилось на коже правой голени через 5–6 лет от начала заболевания. В последующие годы стали появляться новые пятна. Дерматологи рекомендовали различные мази с НПВС, однако положительного эффекта не отмечалось.

Пациентка была осмотрена в кабинете «Диабетической стопы»: вибрационная чувствительность – 4 усл. ед. с обеих сторон; болевая и температурная чувствительность сохранены, пульсация на артериях стоп удовлетворительная с обеих сторон. Заключение: Дистальная диабетическая полинейропатия нижних конечностей. Липоидный некробиоз.

Результаты лабораторных исследований: HbA1c – 7,5%; общий анализ крови – без особенностей; анализ мочи: глюкоза – 5,5 ммоль/л; кетоновые тела – следы; биохимический анализ крови: холестерин общий – 4,8 ммоль/л, триглицериды – 1,4 ммоль/л, ЛПНП – 3,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,49 ммоль/л.

Таблица 2

Дифференциальный диагноз липоидного некробиоза		
	Атипичная форма ЛН	Склеродерма
Очаги поражения	Границы не выражены, при надавливании не остаются ямки	Границы не выражены, при надавливании не остаются ямки
Локализация	Передняя поверхность голени	Лицо, шея, верхняя часть туловища
Изъязвление	ДА	НЕТ
Биопсия	Некробиоз соединительной ткани, воспалительный инфильтрат вокруг кровеносных сосудов, пролиферация эндотелия. Внеклеточно располагаются липиды	Утолщение дермы с отеком и расщеплением коллагеновых волокон, отложение кислых гликозаминогликанов между пучками коллагена

Больной проводилась инсулинотерапия по схеме: Актрапид 8–10 ед перед основными приемами пищи, Лантус 24 ед в 22.00, а также инъекции мильгаммы 2,0 в/м № 10.

Рекомендовано использовать мазь «Адвадтан» на очаги липоидного некробиоза, избегать травм и инфицирования области поражения. Наблюдение эндокринолога по месту жительства. Рекомендовано также обратиться для консультации и проведения пункционной биопсии очагов поражения в ЦНИКВИ Федерального агентства по Здравоохранению.



Рис. 6. Липоидный некробиоз



Рис. 7. Липоидный некробиоз. Изъязвления

Кожные проявления липоидного некробиоза чаще всего впервые возникают на фоне уже существующего СД (60%). В 25% случаев они предшествуют СД и в 15% появляются с СД [9]. Не исключается аутоиммунная этиология липоидного некробиоза.

Среди возможных механизмов, развития повреждений кожи при СД рассматриваются: диабетическая микроангиопатия, гиперкоагуляция, липоидная дистрофия коллагена, воспаление, отношение иммунных комплексов, травма и наследственная предрасположенность.

При пункционной биопсии выявляют атрофию эпидермиса; в нижней части дермы имеются очаги некробиоза коллагена, по периферии которых, а также в толще всей дермы располагаются периваскулярные

лимфогистиоцитарные инфильтраты. Отмечается пролиферация эндотелия, просвет сосудов сужен, в средней части дермы встречаются полностью закупоренные мелкие сосуды. Желтый цвет бляшкам придают ксантомные клетки. Метахроматическое окрашивание отсутствует [10, 13]. При иммунофлюоресцентном окрашивании выявляют Ig и компоненты С3. В стенках артериол, капилляров, венул иногда откладываются иммунные комплексы.

По классификации ВОЗ, при СД выделяют две клинические формы липоидного некробиоза: классическую (крупные единичные очаги поражения, чаще встречаемые на коже голени, нередко с изъязвлениями) и атипичную с двумя вариантами течения: склеродермоподобным и поверхностно-бляшечным.

Как правило, у больных с СД крупные единичные очаги поражения локализуются на коже передней поверхности голени, реже на стопах и руках. У больных, не страдающих СД, бляшки представлены мелкими множественными очагами, локализующиеся на бедрах, предплечьях, туловище, волосистой части головы.

Заболевание начинается с появления небольших синюшно-розовых пятен или гладких плоских узелков округлой или неправильной формы, склонных к периферическому росту. В дальнейшем формируются четко отграниченные вытянутые овальные бляшки размером 1–10 см и более, в которых выделяют центральную и периферическую зоны (рис. 6). Центральная зона имеет склероподобный вид: кожа атрофична со сглаженным рисунком, восковидно-желтой окраски, сквозь эпидермис видны расширенные сосуды дермы. Периферическая зона слегка возвышается над поверхностью в виде узкого плотного синюшно-красного валика.

Для липоидного некробиоза характерно хроническое течение. Боль отсутствует. Больных беспокоят косметические дефекты, чувство стягивания кожи, умеренная болезненность в области высыпаний. Примерно у 1/4 больных происходит изъязвление центральной зоны очагов, сопровождающееся болезненностью (рис. 7). После заживления язв остаются вдавленные рубцы.

Склеродермоподобный вариант течения липоидного некробиоза (рис. 8) следует дифференцировать со склеродермой (рис. 9) (табл. 2).



Рис. 8. Склеродермоподобная форма липоидного некробиоза



Рис. 9. Склеродерма

Лечение липоидного некробиоза проводят амбулаторно, в тяжелых случаях – в стационаре (дерматологическом, терапевтическом или эндокринологическом). Патогенетической терапии не найдено. В первую очередь необходима коррекция углеводного обмена. Так как для всех форм липоидного некробиоза характерна склонность к гиперкоагуляции, проводится коррекция реологических и коагулологических нарушений, нормализация показателей микроциркуляции (пентоксифиллин, сулодексид, танакан, аспирин, низкомолекулярные гепарины). Ряд авторов отмечают эффективность внутриочагового введения (путем инъекции или фонофореза) кортикостероидов, гепарина [3, 10]. Больным могут быть рекомендованы аппликации 25–30% раствора димексида, повышающего прони-

цаемость биологических мембран для лекарственных веществ. Показаны также окклюзионные повязки с фторсодержащими кортикостероидными мазями (Элоком, Адвантан, Лоринден). При изъязвлении очагов иногда прибегают к оперативному вмешательству (удаление очагов с последующей кожной пластикой). При неосложненном течении липоидного некробиоза могут быть назначены мази с НПВС (Индовазин, Долгит, Ибупрофен).

При выписке пациентам рекомендуют не травмировать пораженные участки кожи, не загорать на солнце, чтобы не вызвать ожоги в месте бляшек.

Наиболее успешно липоидный некробиоз поддается лечению у больных без СД. Спонтанная ремиссия заболевания отмечается лишь в 19% случаев.

Литература

1. Beisswenger PJ, Moore LL, Curphey TJ. Relationship between glycemic control and collagen-linked advanced glycosylation end products in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1993;16:689-694.
2. Бутов Ю. С., Ильина Т. Н., Вавилов А. М. «Рос. журн. кож. и вен. бол. №4»- 2003. С. 38-42.
3. Harold Rifkin, MD/Daniel Porte «Diabetes mellitus. Theory and Practice» 4th edition, 1990;838-847.
4. Лезвинская Е. М., Шалаева И. В., Ломовцева О. Б. «Рос. журн. кож. и вен. Бол №4», 2000. С. 22–27.
5. Sell DR, LaPolla A, Odetti P. Pentosidine formation in skin correlates with severity of complications in individuals with long-standing IDDM. *Diabetes*. 1992;41:1286-1292.
6. Самсонов В. А. «Кожные и венерические болезни» Руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина. 1995.-Т. 2.-С. 411-419.
7. Rendell M, Bamisedum O. Diabetic cutaneous microangiopathy. *Am J Med*. 1992;93:611-618.
8. Bouhanick B, Verrel J. L., Gouello J. P. «Diabetes Metabolism». - 1998. - Vol. 24. - P. 156-159.
9. Palumbo PJ, Melton RF. Peripheral vascular disease and diabetes. In: Harris MI, Hamman RF, eds. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; NIH Publication No. 85-1468; 1985:XVI-SV20.
10. Daniel Porte, Robert S. Sherwin «Diabetes mellitus» 5 th edition, 1996;1207-1220.
11. Sandeman DD, Shore AC, Tooke JE. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med*. 1992;327:760-764.
12. Yasuda H, Taniguchi Y, Yamashita M. Morphological characteristics of dermal diabetic microangiopathy. *Diabetes Res Clin Prac*. 1990; 9:187-194.
13. «Дерматологический атлас» том 5, 2000