

Смирнова Л.М., Семенчук Ю.А., Панченко Л.А.

ЛИПОИДНЫЙ НЕКРОБИОЗ: ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Липоидный некробиоз (син.: кожный дислипидоз, липоидный диабетический некробиоз Урбаха, болезнь Оппенгейма–Урбаха, атрофический пятнистый липоидный диабетический дерматит Оппенгейма, псевдосклеродермиформный симметричный хронический гранулематоз Готтрона и др.) является гранулематозным хроническим заболеванием, характеризующимся мультифакториальным генезом на фоне иммунологических изменений, нарушений углеводного и липидного обмена, а также патологии микроциркуляторных процессов. Представлен обзор современных данных литературы об этиологии и патогенезе, клинической картине, классификации, дифференциальной диагностики заболевания, а также о методах ведения и лечения больных.

Ключевые слова: липоидный некробиоз; кожный дислипидоз; липоидный диабетический некробиоз Урбаха; болезнь Оппенгейма–Урбаха; атрофический пятнистый липоидный диабетический дерматит Оппенгейма; псевдосклеродермиформный симметричный хронический гранулематоз Готтрона; сахарный диабет; нарушения углеводного и липидного обмена.

Для цитирования: Смирнова Л.М., Семенчук Ю.А., Панченко Л.А. Липоидный некробиоз: обзорная статья. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018; 21(2): 40–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-1-40-44>

Smirnova L.M., Semenchuk Yu.A., Panchenko L.A.**LIPOID NECROBIOSIS: A REVIEW**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Necrobiosis lipoidica (syn.: skin disclipines, diabetic lipoid necrobiosis of Urbach, disease Oppenheim--Urbach, mottled atrophic necrobiosis diabetic dermatitis Oppenheim, pseudocertainty symmetrical chronic granulomatous disease Gottron, etc.) — is a chronic granulomatous disease characterized by multifactorial genesis in the background of immunological changes, disorders of carbohydrate and lipid metabolism and pathology of microcirculatory processes. This article presents a review of the current literature on the etiology and pathogenesis, clinical picture, classification, differential diagnosis of disease and on methods of conducting and treatment of patients.

Key words: necrobiosis lipoidica; skin disclipines; diabetic lipoid necrobiosis of Urbach; disease Oppenheim--Urbach; mottled atrophic necrobiosis diabetic dermatitis Oppenheim; pseudocertainty symmetric Gottron chronic granulomatous disease; diabetes; disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

For citation: Smirnova L.M., Semenchuk Yu.A., Panchenko L.A. Lipoid necrobiosis: a review article. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2018; 21(1): 40–44. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-1-40-44>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28 Febr 2018

Accepted 21 March 2018

Липоидный некробиоз (ЛН) – хронический дерматоз, относящийся к группе локализованных липоидозов кожи (син.: кожный дислипидоз, липоидный диабетический некробиоз Урбаха, болезнь Оппенгейма–Урбаха, атрофический пятнистый липоидный диабетический дерматит Оппенгейма,

псевдосклеродермиформный симметричный хронический гранулематоз Готтрона и др.) [1–3].

ЛН может начаться в любом возрасте, преимущественно от 40 до 60 лет; женщины страдают в 3–4 раза чаще, чем мужчины [4]. В настоящее время ЛН не считается казуистическим заболеванием, начиная с 1980-х годов его стали регистрировать значительно чаще [5], что можно связать с ростом в общей популяции в те же годы уровня заболеваемости сахарным диабетом (СД) [6]. Распространенность липоидного некробиоза среди пациентов с сахарным диабетом, по данным различных исследований, составляет 0,1–3% [7]. Чаще липоидный некробиоз возникает при сахарном диабете типа 1 [8].

Этиология ЛН неизвестна. Его рассматривают как мультифакториальное заболевание. Наряду с обменными нарушениями в патогенезе ЛН играют роль генети-

Для корреспонденции:

Семенчук Юлия Александровна, аспирант кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: julia19921992@bk.ru

For correspondence:

Semenchuk Yulia A., Department of Dermatology and Venereology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: julia19921992@bk.ru

ческие факторы [9], нейроэндокринные расстройства, а также иммунологические нарушения (подтверждается повышенным содержанием в крови у больных с данной патологией циркулирующих иммунных комплексов и их фиксацией в стенках сосудов [10]. Возникновение и прогрессирование ЛН большинство авторов связывают с нарушениями углеводного и липидного обмена, а также с микроциркуляторными расстройствами, обусловленными СД [6–7]. Многие исследования были посвящены диабетической микроангиопатии как ведущей этиологической теории. Вместе с тем ряд исследований не выявили прямой зависимости между тяжестью СД, степенью выраженности и тенденцией к прогрессированию ЛН [1, 11].

Этиопатогенетические концепции липоидного некролиза

Далее представлены основные современные теории развития ЛН.

Диабетическая микроангиопатия. Диабетические изменения сосудистой системы почек и глаз аналогичны изменениям сосудов, наблюдаемым в коже при ЛН. Известно, что отложение гликопротеина в стенках кровеносных сосудов может быть причиной диабетической микроангиопатии. Подобная фиксация гликопротеина наблюдается при ЛН. Нарушения микроциркуляции при ЛН подтверждаются данными лазерной доплеровской флоуметрии, демонстрирующими понижение напряжения кислорода в пораженных участках.

Кроме того, была выявлена повышенная экспрессия Glut-1 на поверхности фибробластов в очагах измененного коллагена у больных липоидным некролизом. Glut-1 – человеческий эритроцитарный переносчик глюкозы, является членом семейства белков Glut, которые являются трансмембранными сегментами, способствующими переносу глюкозы. Он присутствует конститутивно в плазматической мембране, где он обеспечивает базовую потребность в глюкозе для многих клеток. Некоторые исследования показывают, что существует первичная аномалия в транспорте глюкозы и содержании Glut-1 на клеточной поверхности фибробластов у людей с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением [11, 12].

Теория «Аномальных коллагеновых волокон». «Аномальные коллагеновые волокна» возникают в результате повышения содержания лизил-оксидазы у больных СД, что приводит к увеличению количества поперечно-исчерченного коллагена и обуславливает утолщение базальной мембраны, гиалиноз и склерозирование стенок сосудов. Подобные изменения наблюдаются и при ЛН [14].

Гормональные изменения

Среди гормональных факторов развития ЛН отведена важная роль тиреоидным гормонам, 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 [4, 15]. Снижение содержания трийодтиронина влечет за собой нарушение углеводного и липидного обмена, что проявляется гиперхолестеринемией и избыточным отложением липидов в тканях. Описывается синдром низкого содержания трийодтиронина,

при котором повышен уровень тироксина у больных с ЛН без СД и понижен – при СД. Кроме того, зарегистрировано превышение средних показателей тиреотропного гормона в 2,5 раза по сравнению с нормой независимо от выявленных изменений углеводного обмена [4, 15]. Клиническим подтверждением важной роли гормональной регуляции в патогенезе ЛН можно считать выявление у 24–31% больных ЛН патологии щитовидной железы, в частности узлового зоба и гипотиреоза [2].

Формирование гранул при ЛН объясняют ослаблением миграции нейтрофилов, что приводит к увеличению количества макрофагов.

Некоторые авторы рассматривают перечисленные выше теории как звенья единого процесса: у больных ЛН происходит нарушение транспорта глюкозы фибробластами; повышенная агрегация тромбоцитов и осаждение иммунных комплексов способствуют развитию микроангиопатии, происходят изменение синтеза и деградация коллагена [16, 17].

Клиническая картина

Чаще всего первые высыпания локализуются на голенях, в случае прогрессирования патологического процесса высыпания могут распространиться на другие участки кожи, приобретая у части больных диссеминированный характер [18].

Выделяют следующие клинические варианты ЛН: классический, склеродермоподобный, типа кольцевидной гранулемы (КГ), поверхностно-бляшечный. Описаны редкие варианты ЛН: сходный с папулезом Дегоса [19], мелкоузелковый [20], ксантомоподобный [21], типа красной волчанки [22], папуло-некротический, саркоидоподобного, типа возвышающейся стойкой, узловой или индуративной эритемы, типа бугорково-язвенного сифилида [2, 23].

Возможна трансформация одной клинической формы ЛН в другую, а у части больных одновременно констатируют клинические признаки различных форм. Это свидетельствует о том, что клинические разновидности ЛН являются, по-видимому, стадиями одного патологического процесса [23, 26].

Известны также сочетания ЛН с диабетическим ксантоматозом, саркоидозом, гемохроматозом, ревматоидными узелками [27–31].

В большинстве случаев ЛН очаги поражения множественные, локализуются на переднебоковых поверхностях голеней и голеностопных суставов, прослеживается связь с ангиопатией и высокой вероятностью травматизации этих участков кожного покрова. Первичным морфологическим элементом является плоская плотная 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 [2, 10, 32].

Субъективные ощущения при ЛН обычно отсутствуют, лишь при изъязвлении появляется болезненность. Очаги поражения сопровождаются изъязвлениями – 1/4 всех случаев. По данным С. Barnes и соавт. [23], у 25% больных высыпания при ЛН чрезвычайно болезненные.

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 обширные области; очертания становятся полициклическими, консистенция – более плотной. На поверхности очагов визуализируются многочисленные телеангиэктазии, как правило, сливающиеся в древовидные структуры [2, 10, 33, 34]. 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. Заболевание длительное, процесс периферического роста и атрофии продолжается годами. В прогрессирующей стадии у больных ЛН может наблюдаться положительный феномен Кебнера [23].

Склеродермоподобная форма встречается наиболее часто. Она отличается единичными, реже множественными бляшками, локализованными преимущественно на голенях. При склеродермоподобной форме ЛН можно выделить три стадии развития. I стадия характеризуется появлением розовато-красных узелков полусферической формы с гладкой поверхностью и перламутровым блеском, II стадия – образованием инфильтрированных бляшек буровато-красного цвета с резко очерченными границами; после длительного существования (от нескольких месяцев до 2–3 лет) заболевание переходит в III стадию, для которой типично образование округлых бляшек, неправильных очертаний с блестящей поверхностью, запавшим желтовато-бурным центром и склеродермоподобным уплотнением в центральной части. Волосные фолликулы в очаге поражения отсутствуют [2].

ЛН типа кольцевидной гранулемы характеризуется наличием на различных участках кожного покрова очагов поражений округлых очертаний, диаметром 3–4 см и более, которые окружены по периферии валиком синюшно-красного или розовато-синюшного цвета с желтоватым оттенком, шириной 2–5 мм, состоящим из отдельных папулезных элементов и имеющим кольцевидную форму, либо вид незамкнутых колец. В центре очага кожа на вид слегка атрофична или не изменена [10, 35].

Поверхностно-бляшечная разновидность ЛН характеризуется образованием на предплечьях и плечах, тыле кистей, животе, груди, спине очагов поражения округлых или неправильных фестончатых очертаний, размерами от небольшой монеты до ладони взрослого и больше, розовато-желтоватого цвета, окаймленных фиолетово-красноватым или сиреневато-розовым ободком, шириной до 5–10 мм. Края бляшек резко очерчены, поверхность их гладкая, в центральной части – небольшое западение. Инфильтрат в основании бляшек незначительный [1, 35].

Патогистология

Патогистологически в дерме при ЛН наблюдают два типа изменений: некробиотический и гранулематозный [10]. Эпидермис при ЛН не изменен или атрофичен, в очагах изъязвления разрушен. При некробиотическом типе, преимущественно в глубоких отделах дермы, ограниченные очаги некробиоза коллагеновых волокон. По периферии очагов некробиоза, а также в толще всей дермы и подкожном жировом слое располагаются

периваскулярные и очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоидных клеток, гистиоцитов, фибробластов, гигантских многоядерных клеток, реже эпителиоидных клеток. Отмечают значительные изменения в сосудах: пролиферация эндотелия, утолщение стенок, сужение просветов. При гранулематозном типе ЛН выявляют гранулемы, состоящие из гистиоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток.

В «старых» очагах преобладают явления склероза коллагеновых волокон, стенки мелких сосудов склерозированы, их просветы закрыты, отмечается периваскулярный фиброз, очень редко – гигантоклеточная реакция [35–37].

При прямой иммунофлюоресцентной микроскопии периваскулярно выявляют фиксацию IgM, IgA, C3-компонента комплемента и фибриногена. У больных ЛН, не страдающих СД, сосудистые изменения выражены не так очевидно [23].

Лабораторные методы исследования

В биохимическом анализе крови при ЛН определяют изменения показателей [10]:

1) липидный обмен (↑ общие липиды; ↑ триглицериды; ↑ холестерин; ↑ свободные жирные кислоты; ↑ пре-β-липопротеиды; ↑ α-липопротеиды);

2) гормоны щитовидной железы (↑ тиреотропин; ↓ трийодтиронин);

3) углеводный обмен (сахар крови – в норме или ↑; толерантность к глюкозе (чаще нарушена));

4) иммунограмма (↑ циркулирующие иммунные комплексы).

Диагноз ЛН устанавливают на основании данных анамнеза (длительное течение дерматоза, наличие сопутствующей патологии эндокринной системы), клинической картины поражения кожи, результатов клинического обследования. В связи с тем, что дерматоз ассоциирован с нарушением углеводного обмена, у больных ЛН без явных признаков СД необходимо проводить пероральный глюкозотолерантный тест, а также определять характер сахарных кривых, с целью раннего выявления патологии. Важно быть внимательным к пациентам с артериальной недостаточностью из-за риска стойкого изъязвления. При необходимости – консультация эндокринолога и диетолога.

Дифференциальный диагноз

Клинический полиморфизм ЛН, возможность перехода одной формы в другую и его сочетание с другими дерматозами могут ставить перед врачом сложные диагностические вопросы.

Ранние проявления ЛН трудно дифференцировать с кольцевидной гранулемой, так как патоморфологические изменения в дерме могут иметь сходные признаки. Однако по мере увеличения очага поражения становится отчетливо виден бляшечный участок атрофии с желтым окрашиванием [38]. Кольцевидная гранулема характеризуется отложением в очагах дистрофии коллагена гликозаминогликанов, которые при окрашивании толуидиновым синим дают метакроматическое окрашивание. При кольцевидной гранулеме нет изъязвления эпидермиса, отсутствуют сосудистые изменения, не выявляются гигантские клетки и отложения липидов.

Следует отметить большое клиническое сходство склеродермоподобного ЛН и бляшечной склеродермии на определенных стадиях развития процесса. При склеродермии коллагеновые пучки не разрываются, очагов некробиоза не наблюдается. При окраске суданом III или IV липоидные зерна или их скопления не определяются [4].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ревматоидными узелками и некробиотической ксантомой.

Ревматоидный узелок характеризуется массивными отложениями фибрина, окруженного тонким ободком из гистиоцитов, расположенных палисадно. Некробиотическая ксантогранулема в отличие от ЛН чаще локализуется параарбитально и ассоциирована с парапротеинемией [39], характеризуется наличием большого числа эпителиоидных клеток и гистиоцитов с «пенистой» цитоплазмой, расположенных палисадно вокруг зоны дистрофии коллагеновых волокон, наличием большого количества внеклеточных липидов, массивным некрозом клеток воспалительного инфильтрата и адипоцитов.

Лечение

Разнообразие патогенетических механизмов ЛН определяет широкий спектр методов его терапии. В первую очередь больные нуждаются в выявлении и коррекции сопутствующих заболеваний.

Общая терапия

Для лечения больных ЛН используют различные методы терапии: сахароснижающие препараты, антиагреганты, ангиопротекторы, сосудистые препараты, антибиотики, кортикостероиды, цитостатики, средства, улучшающие обменные процессы в коже, антиоксиданты и липотропные средства. Антиагреганты (аспирин, дипиридамол, тиклопидин) влияют на тромбоцитопосредованную сосудистую окклюзию и иммунные механизмы, меняющие протромбиновое время, последние являются одним из патогенетических звеньев развития ЛН. Эти препараты увеличивают протромбиновое время и тем самым предотвращают прогрессирование ЛН [23]. Существуют данные об успешной терапии ЛН пентоксифиллином, который снижает вязкость крови за счет увеличения фибринолиза и деформации красных клеток крови, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов. Положительный эффект при лечении ЛН наблюдался при использовании никотинамида и внутриочаговых инъекций гепарина [23]. Практический интерес представляет также успешное лечение ЛН в течение 3–6 мес хлорохином и гидроксихлорохином [14]. В тяжелых случаях возможно системное лечение глюкокортикостероидами и цитостатиками. Иногда глюкокортикостероидные препараты вводят внутривенно, однако они только усиливают атрофию [17, 18, 20]. В настоящее время при лечении больных гранулематозной формой ЛН применяют такие ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) как в сыворотке крови, так и в коже у больных с распространенной формой КГ и ЛН [14]. При язвенных формах ЛН производят хирургическое иссечение пораженных участков. В наружной терапии используют глюкокортикостероидные кремы и мази, такролимус, регенерирующие и сосудистые пре-

параты (актовегин, солкосерил, пантенол, троксерутин) [40–43]. Из немедикаментозных методов применяют различные физиотерапевтические процедуры: гипербарическая оксигенация, лазерная терапия, системная кислородно-озоновая терапия и плазмаферез. Положительный эффект дает локальная ПУВА-терапия, даже в случае изъязвления очагов и независимо от ассоциации с диабетом. После местного нанесения 0,15% эмульсии фотосенсибилизирующего средства очаги облучают ультрафиолетом (UVA) 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 UVA менее 100 Дж/см², в случае если очаги не слишком атрофичны [43, 44].

При язвенной форме ЛН используют иссечение очагов поражения и пересадку трансплантата, а также лазерную хирургию в виде импульсного лазера (инфракрасного и красного). Положительный эффект наблюдается при использовании гелий-неонового лазера с плотностью потока мощности 0,25–5 мВт/см² с экспозицией 3–10 мин ежедневно, на курс 10–20 сеансов [44, 45].

По данным литературы эффективность различных методов лечения, по данным литературы, достигает 92,8% [4, 10].

Профилактика

Специфической профилактики ЛН не существует. Пациентам, находящимся в группе риска, следует рекомендовать соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов и холестеринсодержащих продуктов. Необходимо максимально ограничить воздействие факторов, способствующих нарушению микроциркуляции в тканях, особенно травм в области голеней, отказаться от курения, исключить занятия профессиональным спортом, ношение одежды из синтетических материалов и/или шерсти.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван: Айастан; 1989: 339–43.
2. Бутов Ю.С., Ильина Т.А., Вавилов А.М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 6(4): 38–42.
3. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. М.: Медицина. 1999.
4. Петрова Г.А. *Клиническое значение метаболических и микроциркуляторных изменений в обосновании патогенетической терапии липоидного некробиоза*: Авт. дис. ... канд. мед. наук. Горький; 1990.
5. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15–8.
6. Самсонов В.А., Хачукова Л.М. Липоидный некробиоз: патогенез, клиника, лечение. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2002; 1: 13–9.
7. Кудрина М.И., Макаренко Л.А., Чижова А.Н. Липоидный некробиоз как прогностический фактор при некоторых эндокринных заболеваниях. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010; 13(4): 27–30.
8. Лезвинская Е.М., Шамаева И.В., Ломовцева О.Б. Клинические и диагностические особенности липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2000; 3(4): 23–5.
9. Теплюк Н.П., Кошелева И.В., Плиева Л.Р., Лепехова А.А. Системная кислородно-озоновая терапия липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 15(2): 35–40.
10. Абрамова Е.А. Липоидный некробиоз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1985.
11. Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Диссеминированная форма липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2006; 9(2): 10–3.

19. Ляпон А.О., Машкиллейсон А.Л., Мхитарян А.Г. Недиабетический липоидный некробиоз, клинически сходный с папулезом Дегоса. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 8: 38–9.
 20. Машкиллейсон Н.А., Зайцева С.Ю. Мелкоузелковая форма липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1980; 2: 33–6.
 21. Рутштейн Л.Г., Мхитарян А.Г. Ксантомоподобная разновидность липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1991; 10: 54–6.
 22. Самсонов В.А., Авраменко В.А., Персина И.С. Три редко встречающиеся клинические формы липоидного некробиоза у одного больного. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1991; 5: 7–9.
 24. Самсонов В.А., Авраменко В.А. Папулонекротический вариант липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1991; 6: 55–6.
 25. Самсонов В.А., Авраменко В.А. Два случая редко встречающихся форм липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1991; 11: 64–6.
 26. Самсонов В.А. Липоидный некробиоз. В кн.: Скрипкин Ю.К., ред. *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей*. М.: Медицина; 1995. т.2: 411–9.
 27. Кривошеев А.Б., Мачнева В.Г., Ермаков М.Н. Сочетание липоидного некробиоза и диабетического ксантоматоза у больной сахарным диабетом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1991; 5: 42–3.
 32. 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.
 33. Немкаева Р.М., Гордеева Г.В. Липоидный некробиоз. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1995; 1: 57–9.
 34. Владимиров В.В. Материалы к патогенезу и терапии липоидного некробиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1971.
 35. Пальцев М.А., Потекаев Н.С., Казанцева И.А., Кряжева С.С. *Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи: Атлас*. М.: Медицина; 2005. С. 202–203.
 36. Цветкова Г.М., Мордовцев В.Н. *Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи*. М.: Медицина; 1986: 133–5.
 38. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. *Дерматология: Атлас-справочник*. Пер. с англ. М.: Практика; 1999.
 40. 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: 89–95.
- Остальные источники литературы пп. 3, 9, 12–14, 16, 17, 28–31, 37, 39, 41–45 см. в References.**

REFERENCES

1. Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Y. *Clinical dermatology: Rare and atypical dermatoses*. Erevan: Hayastan; 1989: 339–43. (in Russian)
2. Butov Yu.S., Ilina T.A., Vavilov A.M. Clinico-histological signs of lipid necrobiosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2003; 6(4): 38–42. (in Russian)
3. Bonnetblanc J.M., Julia A., Rigaud M. Antithrombotic agents in necrobiosis lipoidica. *Acta Derm. Venerol.* 1986; 66(1): 90.
4. Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.N. *Skin and venereal diseases: A guide for doctors*. Moscow: Medicina; 1999. (in Russian)
5. Petrova G.A. *Clinical significance of metabolic and microcirculatory changes in the substantiation of pathogenetic therapy of lipid necrobiosis*. Dis. Gorkiy; 1990. (in Russian)
6. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Russian journal of Diabetes. (Saharny diabet)*. 2011; 1: 15–8. (in Russian)
7. Samsonov V.A., Khachukova L.M. Lipoid necrobiosis: pathogenesis, clinic, treatment. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2002; 1: 13–9. (in Russian)
8. Kudrina M.I., Makarenko L.A., Chizhova A.N. Lipoid necrobiosis as a prognostic factor for some endocrine diseases. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2010; 13(4): 27–30. (in Russian)
9. Seviour P.W., Elkeleps R.S. Necrobiosis lipoidica in two diabetic sisters. *Clin. Exp. Dermatol.* 1985; 10(2): 159–61.
10. Lezvin'skaya E.M., Shamaeva I.V., Lomovtseva O.B. Clinical and diagnostic features of lipid necrobiosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2000; 3(4): 23–5. (in Russian)
11. Teplyuk N.P., Kosheleva I.V., Plieva L.R., Lepekova A.A. Total systems oxygen ozone therapy for necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2012; 15(2): 35–40. (in Russian)
12. Holland C., Givens V., Smoller B.R. Expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut-1 in areas of sclerotic collagen in necrobiosis lipoidica. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28(6): 287–90.
13. Miele C., Formisano P., Condorelli G., Caruso M., Oriente F., Andreozzi F., et al. Abnormal glucose transport and GLUT1 cell-surface content in fibroblasts and skeletal muscle from NIDDM and obese subjects. *Diabetologia*. 1997; 40(4): 421–9.
14. Nguyen K., Washenik K., Shupack J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46(2, Suppl.): S34–6.
15. Abramova E.A. *Lipoid necrobiosis*. Dis. Moscow; 1985. (in Russian)
16. Tidman M.J., Duncan C. The treatment of necrobiosis. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2005; 5(1): 37–41.
17. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Expression of interstitial collagenase, 92 kDa gelatinase, and TIMP-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100(3): 335–42.
18. Krivosheev A.B., Krivosheev B.N. Disseminated form of lipid necrobiosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2006; 9(2): 10–3. (in Russian)
19. Lyapon A.O., Mashkilleyson A.L., Mkhitaran A.G. Nondiabetic lipid necrobiosis, clinically similar to papus disease of Degos. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1985; 8: 38–9. (in Russian)
20. Mashkilleyson N.A., Zaitseva S.Yu. Small-nucleated form of lipid necrobiosis // Herald of dermatology and venerology. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1980; 2: 33–6. (in Russian)
21. Rutshtein L.G., Mkhitaran A.G. Xanthoma-like species of lipid necrobiosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 10: 54–6. (in Russian)
22. Samsonov V.A., Avramenko V.A., Persina I.S. of. Three rare clinical form of lipid necrobiosis in one patient. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 5: 7–9. (in Russian)
23. Barnes C.J., Davis L. Necrobiosis Lipoidica. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1103467-overview> (accessed 01 March 2018)
24. Samsonov V.A., Avramenko V.A. Papulonecrotic variant of lipid necrobiosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 6: 55–6. (in Russian)
25. Samsonov V.A., Avramenko V.A. Two cases of rare forms of lipid necrobiosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 11: 64–6. (in Russian)
26. Samsonov V.A. Lipoid necrobiosis. In: Skripkin Yu.K., ed. *Skin and venereal diseases: A manual for doctors*. Moscow: Medicine; 1995. vol. 2: 411–9. (in Russian)
27. Krivosheev A.B., Machneva V.G., Ermakov M.N. The combination of lipid necrobiosis and diabetic xanthomatosis in patient with diabetes mellitus. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 5: 42–3. (in Russian)
28. Graham-Brown R.A., Shuttleworth D., Sarkany I. Coexistence of sarcoidosis and necrobiosis lipoidica of the legs: a report of two cases. *Clin. Exp. Dermatol.* 1985; 10(3): 274–8.
29. Monk B.E., Du Vivier A.W. Necrobiosis lipoidica and sarcoidosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1987; 12(4): 234–5.
30. Graudal C., Andersen A.R., Lange K., Povlsen C.O. Necrobiosis lipoidica bei einem Patienten mit Bronzediabetes. *Hautarzt*. 1984; 35(8): 418–20.
31. Patterson J.W., Demas P.T. Superficial ulcerating rheumatoid necrobiosis: a perforating rheumatoid nodule. *Cutis*. 1985; 36(4): 323–8.
32. Glavinskaya T.A., Petrova G.A., Salmin A.A. About hormonal regulation of carbohydrate metabolism in lipid necrobiosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1991; 9: 4–6. (in Russian)
33. Nemkaeva R.M., Gordeeva G.V. Lipoid necrobiosis. *Herald of Venerology and Dermatology. Russian Journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 1995; 1: 57–9. (in Russian)
34. Vladimirov V.V. *Materials to the pathogenesis and therapy of lipid necrobiosis*. Dis. Moscow; 1971. (in Russian)
35. Paltsev M.A., Potekaev N.S., Kazantseva I.A., Kryazheva S.S.. Clinical and morphological diagnostics of skin diseases: Atlas. Moscow: Medicine; 2005: 202–3. (in Russian)
36. Tsvetkova G.M., Mordovtsev V.N. Pathomorphological diagnosis of skin diseases. Moscow: Medicine; 1986: 133–5. (in Russian)
37. Elder D.E., Elenitsas R., Rubin A.I., Ioffreda M., Miller J., Miller O.F. *Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 232–3.
38. Fitzpatrick T., Johnson R., Wolff K., Polano M., Suurmond D. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. McGraw-Hill International (UK) Ltd.; 1999.
39. Lacroix R., Kalisiak M., Rao J. Dermacase. Necrobiosis lipoidica. *Can. Fam. Physician*. 2008; 54(6): 857–67.
40. Ochelenko S.A., Monakhov K.N. Effectiveness and safety of calcineurin inhibitors (tacrolimus) in atopie dermatitis and other dermatological diseases. *Russian allergological journal (Rossiyskii allergologicheskii zhurnal)*. 2011; 2: 89–95. (in Russian)
41. Hu S., Bevona C., Winterfield L., Qureshi A.A., Li V.W. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab: report of a case. *Arch. Dermatol.* 2009; 145(4): 437–9.
42. 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.
43. 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.
44. Rallis E., Korfitis C., Gregoriou S., Rigopoulos D. Assigning new roles to topical tacrolimus. *Expert Opin. Invest. Drugs*. 2007; 16(8): 1267–76.
45. Moreno-Arias G.A., Camps-Fresneda A. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *J. Cosmet Laser Ther.* 2001; 3(3): 143–6.

Поступила 28.02.18
Принята к печати 21.03.18