**УДК:616.5:616.43**

**ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

*Черникова Л.И., Гончарова И.Н.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова****: поражения кожи, патология эндокринной системы, клинические проявления, течение, диагностика, лечение*

Кожа является органом, тесно связанным с целостным организмом. Общеизвестно, что гормоны оказывают мощное влияние на жизнедеятельность организма, все его органы и системы и могут вызвать цепь патологических симптомов при изменении их концентрации. В патологический процесс при этом вовлекается кожа и слизистые оболочки. Поскольку изменения на коже доступны визуальной диагностике, то они могут служить своеобразными маркерами эндокринных заболеваний [1].

Патология эндокринной системы занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения, а наиболее распространенным заболеванием из этой группы является сахарный диабет (СД).

Дерматологической манифестацией СД могут быть разнообразные грибковые, бактериальные и вирусные инфекции кожи, локализованный зуд в области мочеполовых органов и области заднего прохода, трофические нарушения вплоть до язвенных поражений кожи, витилиго, крапивница, желтуха, эруптивный ксантоматоз, пигментно-сосочковая дистрофия кожи, пигментная пурпура и липоидный некробиоз (ЛН) [1,2,3.4]

Липоидный некробиоз (син.: некробиоз липоидный диабетический, дислипоидоз кожный, Оппенгейма-Урбаха болезнь) - хронический дерматоз сосудисто-обменного характера, относимый к группе локализованных липоидозов кожи [2]. Впервые это заболевание у пациента, страдающего СД, описал в 1929 г. австрийский дерматолог М. Оппенгейм. В настоящее время, согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, это заболевание имеет шифр L92.1. На сегодняшний день термин «липоидный некробиоз» является общепринятым, поскольку он точно отражает сущность морфологических изменений, происходящих в очагах поражения.

В настоящее время ЛН перестал считаться казуистической редкостью, и, начиная с 80-х годов прошлого столетия, он стал регистрироваться в практике врача дерматолога значительно чаще. По-видимому, это можно объяснить ростом в те же годы уровня заболеваемости СД-2 типа (СД 2) в общей популяции. В настоящее время распространенность СД достигла эпидемических масштабов: по данным ВОЗ, число больных составляет 285 млн. человек, а в 2025 году, предположительно, достигнет 380 млн. человек. Описаны случаи ассоциации ЛН с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Крона, язвенным колитом, саркоидозом, витилиго [5], что может объясняться фенотипическими и функциональными дефектами клеточного иммунитета.

ЛН может начаться в любом возрасте, преимущественно от 40 до 60 лет, женщины страдают чаще, чем мужчины.

Этиология заболевания неизвестна. 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 комплемента[4-8].

Большинство авторов причиной развития дерматоза считают СД, который диагностируют, по разным данным, у 75% пациентов с ЛН. У 15-25% больных изменения кожи опережают первые нарушения углеводного обмена на многие годы [4,6,8].

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 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 [3,4,9,10]

О патологии липидного обмена у больных с ЛН свидетельствуют гиперлипидемия, повышение уровня плазменных белков, нарушение спектра высших жирных кислот и гиперхолестеринемия. Повышенный уровень липидов способствует гипоксии тканей за счёт образования липопротеидного барьера вдоль эндотелия капилляров, затрудняющего диффузию кислорода. Тем самым гиперлипидемия уменьшает капиллярный кровоток на 20-30%. Слабое напряжение кислорода стимулирует перекисное окисление липидов, повышенное содержание токсичных конечных продуктов которого, повреждает биологические мембраны. Окисление липопротеидов низкой плотности усиливает продукцию ингибитора активатора плазминогена и тканевого фактора, нарушая процессы фибринолиза и свертывания крови. Как известно, плазменные белки крови (Л2-глобулин, церулоплазмин и гаптоглобин) являются транспортными системами переноса липидов. У больных с ЛН достоверно повышено отношение уровня гаптоглобина и церулоплазмина к содержанию альбумина в плазме крови, что способствует гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции.

Косвенными признаками нарушения обмена липидов можно считать частое развитие у больных с ЛН таких сопутствующих заболеваний, как ожирение, атеросклероз сосудов головного мозга, гипертоническая болезнь, неалкогольная жировая дистрофия печени, хронический холецистит.

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. Снижение уровня трийодитиронина 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 [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[11,12 ].

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 мофологическим элементом является плоская плотноватая папула диаметром около 1 см округлых очертаний с четкими границами и гладкой поверхностью. Цвет её может не отличаться от окружающей кожи или варьировать от желтовато-красного до красно-коричневого, иногда с сиреневым оттенком. Ощущения чаще всего отсутствуют. В дальнейшем в результате периферического роста образуются округлые или овальные бляшки со слегка возвышающимся красно-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. Бляшки чаще располагаются на тыле стоп и передней поверхности голеней, бывают одиночными. На поверхности очагов визуализируются многочисленные разного диаметра телеангиэктазии, как правило, сливающиеся в древовиднные структуры. 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. Течение заболевания длительное, процесс периферического роста и атрофии продолжается годами. Помимо классической формы ЛН, описаны более редкие формы дерматоза: саркоидоподобная, мелкопапулезная, склеродермоподобная[2,6,7,8].

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.

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

Гистологически при световой микроскопии ЛН характеризуется ограниченными очагами некробиоза соединительной ткани, гранулематозным воспалением нижних слоев дермы. В элементе липоидного некробиоза эпидермис истончен, со сглаженными межсосочковыми выростами. На всех уровня сетчатой дермы и в септах подкожной жировой ткани заметны очаги некробиоза коллагеновых волокон. Вокруг очагов наблюдается клеточный инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, фибробластов, эпителиальных и гигантских многоядерных клеток.

При УЗИ очагов ЛН дифференцировка слоев кожи сохраняется, однако граница между ними нечеткая, стертая, что, возможно, обусловлено гранулематозным воспалением дермы.

В последние годы появились новые лабораторно-инструментальные методы (транскутанная оксиметрия, дуплексное исследование кожи, иммунологические исследования, современная техника микроскопии), которые могут быть использованы в диагностике ЛН[ 4-6,14].

Значительный интерес представляет определение экспрессии толл-рецепторов при ЛН. Изучение этого вопроса позволит понять механизм заболевания и выработать научно-обоснованные подходы к его лечению. Toll-like рецепторы (TLR) – наиболее важные представители семейства паттерн-распознающих рецепторов, используемых врожденной иммунной системой. Активация TLR приводит к быстрому вовлечению и активации клеток врожденной иммунной системы: макрофагов, дендритных клеток, тучных клеток, моноцитов, нейтрофилов, и индукции провоспалительных и противовоспалительных белков, белков острой фазы, ко-стимуляторных молекул. В настоящее время идентифицировано 10 видов TLR человека, способных распознавать липиды, нуклеиновые кислоты, как поступающие извне (фрагменты микроорганизмов), так и образующиеся в организме (фибронектин, гиалуроновая кислота, белок теплового шока) [15].

TLR экспрессируются на различных клетках. В коже TLR экспрессируются различными клетками, от эпидермиса до подкожно-жировой клетчатки. Экспрессия и функция TLR сильно варьируют и зависят от типа клетки. Основными клетками, экспрессирующими TLR, являются кератиноциты (экспрессируют TLR 1-6, 9) и клетки Лангерганса, которые экспрессируют все типы TLR, особенно 1, 2, 3, 5, 6 и 10. Также экспрессировать TLR способны моноциты/макрофаги, Т- и В- лимфоциты, эндотелиальные клетки, тучные клетки, фибробласты и адипоциты [15,16 ].

Активация TLR имеет значении при воспалении. Мутации и дефицит TLR является причиной повышенной восприимчивости организма и хронизации инфекции и воспаления. В последнее время в литературе появляются сведения об участии TLR в развитии патологических состояний, не связанных с инфекцией. Так, были продемонстрированы варианты экспрессии TLR при атопическом дерматите, псориазе, ультрафиолетовом облучении[15,16,24].

Разнообразие патогенетических механизмов ЛН определяет широкий спектр методов его терапии, однако общепринятый стандарт и алгоритм лечения ЛН в настоящее время отсутствует. Поликомпонентный патогенетический механизм определяет в ряде случаев торпидное течение заболевания и трудности в терапии. Частое сочетание ЛН с СД, заболеваемость которым составляет 0,1-3% в общей популяции, определяет актуальность дальнейшего изучения патогенеза и совершенствования средств и методов лечения больных данным дерматозом. В первую очередь больные нуждаются в выявлении и коррекции сопутствующих заболеваний.

На сегодняшний день не существует методов лечения ЛН, эффективность которых была доказана в рандомизированных двойных слепых контролированных исследованиях. Можно выделить следующие направления терапии: коррекция нарушений углеводного обмена и реологических свойств крови, нормализация показателей микроциркуляции, противовоспалительная терапия, хирургическое лечение, местное лечение ран, иммуномодуляция [17,18].

У пациентов с сахарным диабетом основой лечения липоидного некробиоза является терапия сахарного диабета и нормализация уровня сахара крови. С этой целью рекомендовано лечение у эндокринолога с подбором оптимальных доз инсулина или противодиабетических препаратов. Внутрь используют витамины А, Е, С; дезагреганты и ангиопротекторы: 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[17]. В тяжелых случаях возможно системное лечение глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками [19,20,21,22,23,24]. Иногда ГКС вводят внутрикожно. В последние годы в терапии ЛН применяют биологические модификаторы иммунного ответа. При язвенных формах ЛН производят хирургическое иссечение пораженных участков. В наружной терапии используют ГКС кремы и мази, такролимус, регенерирующие и сосудистые препараты (актовегин, солкосерил, пантенол, троксерутин). Из немедикаментозных методов применяют различные физиотерапевтические процедуры, лазерную терапию и плазмаферез. Эффективность различных методов лечения, по данным литературы, достигает 92,8%. Специфической профилактики ЛН не существует. Пациентам, находящимся в группе риска, следует рекомендовать избегать травматизации кожи, исключить занятия профессиональным спортом, ношение одежды из синтетических материалов или шерсти, при появлении высыпаний обязательно следует обратиться за квалифицированной медицинской помощью.

**Выводы**: 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. ЛН представляет собой мультидисциплинарную проблему и требует мультидисциплинарного решения. Врачу дерматологу необходимо знать кожные проявления соматических заболеваний. Чем раньше будет заподозрена истинная причина кожных проявлений и больной будет направлен на обследование, тем раньше он начнет адекватное патогенетическое, а не симптоматическое лечение.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Dermatological signs of internal diseases / Jeffrey P. Callen, Joseph L. Jorizzo, Jean L. Bolognia, Warren W. Piette, John J. Zone Saunders, Elsevier, 2009; fourth edition, 452 p.

2. Кожные и венерические болезни: Справочник/Под ред.О.Л. Иванова.—М.: Медицина, 1977.---352 с.

3. Дерматозы в эндокринологической практике / Т.Б. Моргунова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней.-2010.-№ 4. . – С.20-27

4. Абрамова Е.А.Липоидный некробиоз. Современные аспекты патогенеза, клиники и лечения. Автореф. дис. …канд.мед.наук. -М.,1985. – 218 с

5. Семенова Д.А., Токманова А.Ю. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности. // Сахарный диабет, 2011. - №4. – С.51-54

6. Антоньев А.А., Шапоренко М.В. Поражение кожи при нарушениях функции эндокринной системы. // «Дифференциальная диагностика кожных болезней» под ред. Беренбейна Б.А.. Студницина А.А. М., «Медицина»,1989, с.579.

7. Дерматология: Атлас-справочник/ Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл- "Практика", 2007.- 1088с, 612 илл.

8. Липоидный некробиоз: патогенез, клиника ,лечение / В.А.Самсонов, Л.М.Хачукова //Вестник дерматологи и венерологи.-2002. - № 1.- С.13-19.

9. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. Под ред. А.А. Кубановой. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 672 с.

10. Кожные проявления внутренних болезней // Les Nouvelles Esthetiques. – 2005. № 1. – С.90-100.

11. Лавин Н. Эндокринология: пер. с англ.- М.;Практика, 1999. – 830 с.

12. Главинская Т.А., Петрова Г.А., Салмин А.А. О гормональной регуляции углеводного обмена при липоидном некробиозе// Вестн. дермат. и венер.-1991.-№ 9. – С. 4-6.

13. Робин Грэхэм-Браун, Джокки Бурк, Тим Канлифф. Практическая дерматология.-Медпресс-информ, 2011. – 360 с.

14. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза / Ю.С.Бутов, .А.Ильина, А.М.Вавилов //Российский журнал кожних и венерических болезней.-2003.-№ 4.-С. -42.

15. Lai Y., Gallo R. L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases// Infect. Disord. Drug. Targets. - 2008. - № 8 (3). - P. 144-155.

16 .Miller L.S. Toll-like receptors in skin// Adv. Dermatol.-2008. - № 24.- P. 71-87..

17. Jabbour S.A. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologist // Am. J. Clin. Dermatol.- 2003.-Vol. 154. - P. 787-803.

18. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти – М.:МЕДпресс-информ, 2009. – 725 с.

19. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путём. Под ред А. А. Кубановой. М: Литтера, 2007. – 512с.

20. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum with infliximab (report of a case) /S. Hu., Bevona C.,L.Winterfield // Arch.Dermatol. – 2009. - № 145 /4. – P.437-439.

21. Necrobiosis lipoidica diabeticorum: response to pentoxiphylline /S.Basaris, M.Braga-Basaria//j. Endocrinol.Invest.-2003.-№ 26/10.- P.1037-1040.

22. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabeticorum with infliximab (report of a case) /S.Hu., Bevona C.,L.Winterfield // Arch.Dermatol. – 2009. - № 145/4. – P.437-439.

23. Wee S.A. ,Passick P. Necrobiosis lipoidica **//** Dermatol. Online J. – 2004. - №30. – P. 18

24. Hongming Yang, Juncong Li, Yihe Wang, Quan Hu . Effects of *CD14* and *TLR4* on LPS-mediated normal human skin fibroblast proliferation// Int. J. Clin. Exp. Med 2015;8(2):2267-2272. www.ijcem.com

**ДЕРМАТОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ**

*Чернікова Л.І., Гончарова І.М.*

Шкіра являє собою складний орган, тісно пов'язаний з цілісним організмом. Патологія ендокринної системи займає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення. Зміни на шкірі слугують маркерами ендокринних захворювань. Ліпоїдний некробіоз є дерматологічною маніфестацією цукрового діабету і може розвинутися задовго до клінічних та лабораторних проявів порушень вуглеводного обміну. У статті розглянуті основні питання етіології, патогенезу, а також клінічна картина, діагностика і терапія ліпоїдного некробіозу.

*Ключові слова: ураження шкіри, патологія ендокринної системи, клінічні прояви, перебіг, діагностика, лікування*

**DERMATOLOGICAL MANIFESTATION OF THE ENDOCRINE PATHOLOGY**

*Cernikova L.I., Honcharova I M*

The skin is a complex organ which is closely associated with whole body. Pathology of the endocrine system is one of the leading places in the structure of overall morbidity. Changes in the skin serve as markers of endocrine diseases. Lipoid necrobiosis is dermatological manifestation of diabetes and can develop long before the clinical and laboratory manifestations of disorders of carbohydrate metabolism.

This paper deals with main aspects of etiology and pathogenesis, clinical picture, diagnostics and therapy of lipoid necrobiosis.

*Keywords: skin lesions, endocrine pathology, clinical manifestations, course of the diseases, diagnostics, treatment*