УДК 616.5+616-071+616-035.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246882>

Ніжинська-Астапенко З.П.¹, Власенко М.В.¹, Вернигородський В.С.¹,
Холод Л.П.², Шведка О.В.²
¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна

Ліпоїдний некробіоз: рідкісний клінічний та патоморфологічний випадок

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(8):652-656. doi: 10.22141/2224-0721.17.8.2021.246882

Резюме. Згідно із сучасними науковими дослідженнями, ліпоїдний некробіоз (ЛН) — це захворювання, що характеризується вогнищевою дезорганізацією та ліпідною дистрофією колагену. Вважають, що в основі шкірних змін при цьому дерматозі лежить діабетична мікроангіопатія, яка супроводжується склерозуванням та облітерацією кровоносних судин, що призводить до некробіозу дерми з подальшим відкладанням у ній ліпідів. Цю патологію реєструють порівняно рідко, у середньому в 1 % хворих на цукровий діабет (ЦД). Поєднання ЛН із ЦД, за даними літератури, становить у межах від 25 до 70 %; частіше (у 40–60 % випадків) ЦД передує ЛН, а у 10–25 % випадків вони виникають одночасно. До того ж у 10–50 % випадків ЛН діагностується в осіб без супутнього ЦД. Варіативність клінічних, епідеміологічних особливостей та відносна незначна поширеність цієї патології досить часто є приводом помилкового чи пізнього діагнозу. Описаний клінічний випадок типовий стосовно епідеміологічних даних: стать, вік, наявність ЦД. Одночасно він є рідкісним щодо клінічної картини: не є класично діабетичним за локалізацією (типовими є симетричні ділянки голівок), за зовнішнім виглядом ділянок некробіозу — гранулематозний тип некробіозу у вигляді кільцеподібної гранульоми, за гістологічною будовою — ділянка хронічного периваскулярного лімфоплазмоцитарного запалення за участі поодиноких гігантських клітин, що потребувало додаткових клінічних та анамнестичних даних для об'єктивного висновку патоморфолога. Біопсія в даному випадку використовувалась для диференціальної діагностики між кільцеподібною грануломою та некробіотичною некрогрануломою. До того ж цей метод діагностики відіграв додаткову роль у лікуванні. Даний випадок продемонстрував, можливо, активацію клітинної та гуморальної імунної відповіді в зоні хронічного запалення у відповідь на механічне пошкодження та завершення запалення з повним відновленням тканини.

Ключові слова: цукровий діабет; ліпоїдний некробіоз; диференціальна діагностика; лікування

Вступ

Зміни з боку шкіри нерідко є першими проявами латентного чи субклінічного перебігу цукрового діабету (ЦД), тому їх своєчасне виявлення і зіставлення з рівнем глікемії в пацієнтів сприяють ранній діагностиці та лікуванню ЦД.

Згідно із сучасними науковими дослідженнями, ліпоїдний некробіоз (ЛН) — це захворювання, що характеризується вогнищевою дезорганізацією та ліпідною дистрофією колагену. Вважають, що в основі шкірних змін при цьому дерматозі лежить діабетична мікроангіопатія, яка супроводжується склерозуванням та облітерацією кровоносних судин, що призводить до не-

кробіозу дерми з подальшим відкладанням у ній ліпідів [1, 2].

Цю патологію реєструють порівняно рідко, у середньому в 1 % хворих на ЦД. Поєднання ЛН із ЦД, за даними літератури [3], становить у межах від 25 до 70 %; частіше (у 40–60 % випадків) ЦД передує ЛН, а в 10–25 % випадків вони виникають одночасно. До того ж у 10–50 % випадків ЛН діагностується в осіб без супутнього ЦД [2, 4].

Варіативність клінічних, епідеміологічних особливостей та відносна незначна поширеність цієї патології досить часто є причиною помилкового чи пізнього діагнозу.

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ніжинська-Астапенко З.П., к.м.н., асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: zorinanezinska@gmail.com

For correspondence: Nizhynska-Astapenko Z.P., PhD, Assistant at the Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: zorinanezinska@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Рисунок 1. Ділянка ліпоїдного некробіозу у верхній частині живота зліва

Рисунок 2. Ділянка ліпоїдного некробіозу у верхній частині правого стегна

Ця хвороба може виникати у будь-якому віці — від новонароджених до старечого віку; хворіють здебільшого жінки [1, 5, 7].

Виділяють дві форми ЛН: діабетичний та гранулематозний.

Для типового діабетичного ЛН характерне симетричне розташування на гомілках рожево-коричневих щільних плям.

Крім класичних форм, виділяють рідкісні варіанти, зокрема такі:

- кільцеподібну гранульому;
- бляшкоподібну склеродермію;
- ксантоматоз;
- підвищену стійку еритему;
- червоний вовчак;
- злоякісний атрофічний папулоз Дегоса;
- саркоїдоз;
- папулонекротичний туберкульоз та ін. [8].

Таке розмаїття та маскування клінічних проявів спричиняють часті діагностичні помилки практичних лікарів.

Лікування ЛН також залишається різноманітним, без чітких рекомендацій, може включати: аспірин, пентоксифілін, інгібітор туморнекротичного фактора 1, системні ретиноїди, системно і/або місцево кортикостероїди, етарнецепт, інфліксимаб, циклоспорин, такролімус, протималярійні препарати, промогран, талідомід, бичачий колаген, нікотинамід, перекис бензоїлу, місцевий колонієстимулюючий фактор гранулоцитів-макрофагів, пересадку шкіри, гіпербаричну оксигенацію, фототерапію, ультрафіолетове опромінення з використанням фотоактивного псоралену [2, 9]. Існує кілька порівняльних досліджень між різними методами лікування ліпоїдного некробіозу, аналізуючи які отримують висновок, що, незважаючи на використання всіх цих методів лікування, продовжують відкрито дискутувати щодо складу основної терапії, що вимагає подальших великомасштабних досліджень [1, 2].

Мета: повідомити про рідкісний варіант ліпоїдного некробіозу в жінки з цукровим діабетом 2-го типу для запобігання діагностичним помилкам у практиці лікарів різних спеціальностей.

Клінічний випадок

Хвора О., 62 роки, звернулася в ендокринологічний центр за направленням дерматолога у зв'язку з високою глікемією при ЦД. Виказувала скарги на загальну слабкість, періодичний головний біль, сухість у роті, біль у ногах вночі, мерзлякуватість ніг, печіння стоп, появу великих плям діаметром 8 см на животі та верхній частині правого стегна, пластинчасте лущення шкіри по краю плями та свербіж шкіри в ділянці плям.

Анамнез хвороби. Діагноз ЦД 2-го типу встановлений у 2011 році після стресової ситуації під час лікування в стаціонарі з приводу пневмонії. Із 2011 року отримувала метформін 500 мг двічі на добу протягом п'яти років, контроль рівня глікемії не проводився. При повторному зверненні до ендокринолога у 2016 р. глікований гемоглобін (HbA1c) становив 10 %. Проведено корекцію лікування: гліметірид 4 мг, 1 таблетка вранці до сніданку, та метформін 1000 мг, двічі на добу під час їжі. Протягом останнього року глікемія, зі слів хворої, 8–10 ммоль/л, HbA1c — 8,5 %. У 2017 році пацієнтка почала відзначати на верхній частині правого стегна та животі невеликі вузлики, які нагадували внутрішньошкірні горштини. Через 3 місяці навколо вузлика утворювалися пухирці багряного кольору, які надалі протягом двох днів зрівнювалися зі шкірою та утворювали суцільну синьо-фіолетову пляму до 8 см у діаметрі. Пацієнтка у зв'язку з появою плям, які супроводжувалися свербіжем і лущенням, звернулася спочатку до ревматолога, який специфічної патології не виявив та направив хвору до дерматолога. Дерматолог при першому огляді хворої запідозрив саркоїдоз, але фтизіатр діагноз спростував. Пацієнтка тривало спостерігалася в дерматолога з діагнозом кільцеподібної еритеми. Лікування тривало протягом пів року і включало антигістамінні, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди у вигляді мазі місцево, однак бажаного ефекту від лікування не було. Після деталізації скарг та встановлення діагнозу ЦД хвору направили до ендокринолога.

Анамнез життя. Спадковий анамнез не обтяжений. У дитинстві перенесла хворобу Боткіна та вітряну віспу.

Рисунок 3. Багатоядерна клітина серед гранульомоподібного скупчення клітин (гематоксилін-еозин, $\times 400$)

Рисунок 4. Ліпоїдний некробіоз на животі після трьох тижнів лікування

У 1982 р. народила дівчинку масою 2850 г. Пологи природним шляхом, без ускладнень. У 1983 р. діагностовано полівалентну алергію, яка проявлялась набряком Квінке. Протягом 10 років відмічається гіпертонічна хвороба (постійно отримує еналаприл із гідрохлортизидом 10/12,5 мг).

Об'єктивно: зріст — 164 см, маса тіла — 84 кг, індекс маси тіла — $31,2 \text{ кг/м}^2$. Розподіл жирової клітковини за абдомінальним типом. Носове дихання вільне, при огляді ротової порожнини відзначається наявність каріозних зубів. Хвора у свідомості, адекватна, орієнтована в часі і просторі, положення в ліжку активне. Температура тіла в нормі, шкіра блідо-рожева, зниженої вологості, тургор відповідно до віку. Визначаються плями синюшно-фіолетового відтінку діаметром 4 см на верхній частині правого стегна та 8 см на животі. Плями з фестончастими контурами по краю, блискучою поверхнею, незначно втягнутим центром і фіолетово-синюшною облямівкою по периферії. Край плями товщий, шкіра в центрі блискуча, потоншена (рис. 1, 2). Пластинчасте лущення по краю рани. Відзначає свербіж плям при підвищенні потовиділення.

Усі слизові звичайного кольору. Аускультативно в легенях дихання везикулярне. Ліва межа серця знаходиться в п'ятому міжребер'ї по лівій середньоключичній лінії. Тони серця ритмічні, звучні. Артеріальний тиск — 140/90 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень — 75 на хвилину. Язик вологий, із білим нашаруванням. Живіт м'який, бере участь в акті дихання. Аускультативно: перистальтика задовільна. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряки на нижніх кінцівках відсутні. При пальпації

щитоподібна залоза розташована в типовому місці, не збільшена, її консистенція м'яко-еластична, безболісна, шкіра над залозою не змінена, додаткові утворення в залозі не визначаються, периферичні лімфовузли не збільшені.

Дані лабораторного та інструментального дослідження: загальний аналіз сечі відповідає нормі; загальний аналіз крові: гемоглобін — 134 г/л (норма — 120–140 г/л), еритроцити — $4,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,8\text{--}4,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$), лейкоцити — $10,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4\text{--}10 \cdot 10^9/\text{л}$), сегментоядерні — 65 %, еозинофіли — 1 %, лімфоцити — 26 %, моноцити — 5 %, швидкість осідання еритроцитів — 5 мм/год; HbA1c — 8,5 %, креатинін — 70,8 мкмоль/л (58–96 мкмоль/л), АЛТ — 20 Од/л ($< 35 \text{ Од/л}$), ГГТ — 33 Од/л ($< 35 \text{ Од/л}$), С-реактивний білок — 6 Од ($< 6 \text{ Од}$), загальний холестерин — 6,2 ммоль/л (до 4,5 ммоль/л), ліпопротеїди низької щільності — 3,78 ммоль/л (1,8–2,6 ммоль/л). Рентгенографія органів грудної клітки: гіпертрофія лівого шлуночка. Електрокардіограма: ритм синусовий, регулярний. Частота серцевих скорочень — 75 на 1 хв. Електрична вісь серця відхилена вліво. Порушення процесів реполяризації лівого шлуночка.

Тривалий діагностичний пошук фахівців різних спеціальностей був передумовою **гістопатологічного дослідження біоптату шкіри та дерми** в ділянці плями на стегні. В описі біоптату епідерміс без явних патологічних змін. У всіх відділах дерми з поширенням на прилеглу жирову клітковину (у межах взятого біоптату) дифузний тканинний набряк із розширенням лімфатичних судин та судин венозної ланки мікроциркуляторного русла, поля дезорганізації колагенових волокон у вигляді

ді інтенсивно забарвлених еозинофільних гомогенних мас із наявністю численних оптично-порожніх краплиноподібних порожнин. Запальні зміни представлені вогнищевою периваскулярною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та смугоподібними, гранульомоподібними скупченнями переважно епітеліоїдних клітин із наявністю поодиноких гігантських багатоядерних клітин (рис. 3). Висновок: гістологічна картина відповідає діагнозу діабетичного ліпоїдного некробіозу. Діагноз патоморфолога став остаточним після вивчення клінічного перебігу хвороби та спільної оцінки отриманих результатів із лікуючим лікарем.

Клінічний діагноз: цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, стан декомпенсації. Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Ліпоїдний некробіоз за типом кільцеподібної гранульоми. Дисліпідемія. Гіпертонічна хвороба, II стадія, ступінь 2. Гіпертензивне серце. Серцева недостатність I ст., II функціональний клас. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. (індекс маси тіла — 31,2 кг/м²), стабільний перебіг.

Лікування. Хворій продовжено гіпоглікемізуючу терапію за умови дотримання режиму харчування при порушеному вуглеводному обміні. Призначено антиоксидантну метаболічну терапію: тіоктову кислоту 600 мг внутрішньовенно краплинно, бенфотіамін і піридоксину гідрохлорид 2 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів. Терапію продовжили препаратом α -ліпоевої кислоти перорально протягом двох місяців. Зважаючи на гіперліпідемію та наявність факторів серцево-судинного ризику, призначено аторвастатин у дозі 40 мг на добу. Щодо супутньої патології (гіпертонічної хвороби), то призначені валсартан 80 мг та бісопролол 5 мг. Для розрідження крові препарати не отримує, оскільки наявна алергічна реакція при їх застосуванні, що супроводжувалась набряком Квінке. Полівалентна алергія в пацієнтки стала приводом для використання лише базової терапії ЦД.

Обговорення

Ліпоїдний некробіоз, за даними літератури, є хронічним ускладненням ЦД, що характеризується стійкістю до описаних методів лікування і тривалим перебігом без вилікування [1, 2, 9].

Цікавим для аналізу був результат проведення механічного втручання в місці плями на стегні — хірургічного забору тканини для гістологічного дослідження разом із консервативним лікуванням ЦД та його ускладнень, що призвело до повного зникнення ділянки некробіозу.

Зазвичай біопсію використовують із метою проведення диференціальної діагностики (відрізнити некробіоз від кільцеподібної гранульоми, саркоїдозу, некробіотичної ксантогранульоми, при виразці — від плоскоклітинного раку) [5, 6].

У наведеному клінічному випадку хвора продовжувала комплексне патогенетичне лікування (гі-

поглікемізуюча терапія, тіоктова кислота, пентоксифілін), внаслідок чого зникла пляма на стегні та спостерігались позитивні зміни місцевого характеру в ділянці плями на животі: збліднення периферійного вінчика, відновлення товщини та шкірного рисунка шкіри в центральній частині кільцеподібного утворення, забарвлення більшої частини плями зрівнялося з природним кольором шкіри (рис. 4). Вищеописані дані свідчили про позитивний ефект базового лікування ЦД та його ускладнень без використання додаткових препаратів чи фізіотерапевтичних методів лікування.

Проведення забору тканини за наполяганням хворої в ділянці живота згодом також завершилось зникненням ділянки некробіозу. Патогенетичне лікування та хірургічне втручання закінчились зникненням ділянки некробіозу та відновленням структури шкіри та дерми. За даними літератури, лише окремі фахівці вказують на ефективність хірургічних методів лікування [5].

Висновки

Даний клінічний випадок був типовим стосовно епідеміологічних даних: стать, вік, наявність цукрового діабету. Одночасно він є рідкісним щодо клінічної картини: не є класично діабетичним за локалізацією (типovими є симетричні ділянки гомілок), за зовнішнім виглядом ділянок некробіозу — гранулематозний тип некробіозу у вигляді кільцеподібної гранульоми, за гістологічною будовою — ділянка хронічного периваскулярного лімфоплазмоцитарного запалення за участі поодиноких гігантських клітин, що потребувало додаткових клінічних та анамнестичних даних для об'єктивного висновку патоморфолога.

Біопсія в даному випадку використовувалась для диференціальної діагностики між кільцеподібною гранульомою та некробіотичною некрогранульомою. До того ж цей метод діагностики відіграв додаткову роль у лікуванні. Даний випадок продемонстрував, можливо, активацію клітинної та гуморальної імунної відповіді в ділянці хронічного запалення у відповідь на механічне пошкодження та завершення запалення з повним відновленням тканини.

Будемо раді діалогу з клініцистами, які мають свій досвід у діагностиці та лікуванні ліпоїдного некробіозу і готові ним поділитись у публікаціях.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Подяки. Автори висловлюють вдячність Т.В. Сечкет за оформлення ілюстрацій.

References

1. Feily A, Mehraban S. Treatment Modalities of Necrobiosis Lipoidica: A Concise Systematic Review. *Dermatol Reports*. 2015 Jun 8;7(2):5749. doi: 10.4081/dr.2015.5749.
2. Semenova DA, Tokmakova AY. Necrobiosis lipoidica in

diabetic patients: pathogenetic and clinical features. *Diabetes mellitus*. 2011;14(4):51-54. doi: 10.14341/2072-0351-5817. (In Russian).

3. Mistry BD, Alavi A, Ali S, Mistry N. A systematic review of the relationship between glycemic control and necrobiosis lipoidica diabetorum in patients with diabetes mellitus. *Int J Dermatol*. 2017 Dec;56(12):1319-1327. doi: 10.1111/ijd.13610.

4. Fehlman JA, Burkemper NM, Missall TA. Ulcerative necrobiosis lipoidica in the setting of anti-tumor necrosis factor- α and hydroxychloroquine treatment for rheumatoid arthritis. *JAAD Case Rep*. 2017 Mar 12;3(2):127-130. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.01.006.

5. Reid SD, Ladizinski B, Lee K, Baibergenova A, Alavi A. Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Nov;69(5):783-791. doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.034.

6. Hammer E, Lilienthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017 Jan;34(1):86-92. doi:

10.1111/dme.13138.

7. Erfurt-Berge C, Dissemond J, Schwede K, et al. Updated results of 100 patients on clinical features and therapeutic options in necrobiosis lipoidica in a retrospective multicentre study. *Eur J Dermatol*. 2015 Nov-Dec;25(6):595-601. doi: 10.1684/ejd.2015.2636.

8. Hashemi DA, Nelson CA, Elenitsas R, Rosenbach M. An atypical case of papular necrobiosis lipoidica masquerading as sarcoidosis. *JAAD Case Rep*. 2018 Sep 14;4(8):802-804. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.07.011.

9. Pourang A, Sivamani RK. Treatment-resistant ulcerative necrobiosis lipoidica in a diabetic patient responsive to ustekinumab. *Dermatol Online J*. 2019 Aug 15;25(8):13030/qt2q05z4rw.

Отримано/Received 09.11.2021

Рецензовано/Revised 24.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.12.2021 ■

Information about authors

Nizhynska-Astapenko Z.P., MD, PhD, Assistant at the Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: zorinanezinska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1832-1780>.

Vlasenko M.V., MD, PhD, DSc, Prof. Head of the Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: vlasenkoendocrin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5727>.

Vernigorsky V.S., MD, PhD, DSc, Prof. Department of Endocrinology with a course of postgraduate education, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, e-mail: viktorsergver@gmail.com.

Shvedka O.V., MD, pathologist, Head of the Department of Pediatric Pathology of Vinnytsia Regional Pathological Bureau; Vinnytsia, Ukraine; e-mail: shvedkayalena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5179-1186>.

Kholod L.P., MD, Medical Director of the Vinnytsia Regional Pathological Bureau of the Vinnytsia Regional Council; Vinnytsia, Ukraine; e-mail: chuprina230665@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9245-8646>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Z.P. Nizhynska-Astapenko¹, M.V. Vlasenko¹, V.S. Vernigorsky¹, L.P. Kholod², O.V. Shvedka²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²Vinnytsia Regional Pathological Bureau of the Vinnytsia Regional Council, Vinnytsia, Ukraine

Necrobiosis lipoidica: a rare clinical and pathomorphological case

Abstract. According to modern scientific researches, necrobiosis lipoidica (NL) is a disease characterized by focal disorganization and lipid collagen dystrophy. It is believed that the basis of skin changes in this dermatosis is diabetic microangiopathy that is accompanied by sclerosis and obliteration of blood vessels, which leads to necrobiosis with subsequent deposition of lipids in the dermis. This pathology is registered relatively rarely, in 1 % of patients with diabetes mellitus (DM) on average. The combination of NL with DM, according to the literature data, ranges from 25 to 70 %; more often (in 40–60 % of cases) DM is preceded by NL, and in 10–25 % of cases they occur simultaneously. In addition, in 10–50 % of cases NL is diagnosed in people without concomitant diabetes. The variability of clinical, epidemiological features and the relatively low prevalence of this pathology is often the cause for misdiagnosis or late diagnosis. The described clinical case is typical in terms of the epidemiological data: sex, age, presence of

DM. At the same time, it is rare in terms of the clinical picture: it is not classically diabetic by localization (symmetrical areas of the legs are typical), by appearance of necrobiosis areas — granulomatous type of necrobiosis in the form of granuloma annulare, by histological structure — area of chronic perivascular lymphoplasmocytic inflammation with the involvement of single giant cells, which required additional clinical and anamnestic data for an objective report of the pathologist. Biopsy in this case was used as a differential diagnosis between granuloma annulare and necrobiotic necrogranuloma. In addition, this method of diagnosis has played an additional therapeutic role. This case may have demonstrated the activation of the cellular and humoral immune response in the area of chronic inflammation in response to a mechanical damage and the resolution of inflammation with complete tissue repair.

Keywords: diabetes mellitus; necrobiosis lipoidica; differential diagnosis; treatment