

Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности

Семенова Д.А., Токмакова А.Ю.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Липоидный некробиоз (ЛН) является хроническим заболеванием кожи (дерматозом), ассоциированным с различными метаболическими нарушениями, в том числе и нарушениями углеводного обмена. В последние годы ЛН стал чаще регистрироваться в практике, что, видимо, связано с ростом уровня заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в общей популяции. Описаны случаи ассоциации ЛН с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Крона и язвенным колитом, саркоидозом, витилиго, что может объясняться фенотипическими и функциональными дефектами клеточного иммунитета.

Ключевые слова: сахарный диабет, липоидный некробиоз, патогенез, гистология, Толл-рецепторы

Necrobiosis lipidica in diabetic patients: pathogenetic and clinical features

Semenova D.A., Tokmakova A.Yu.

Endocrinology Research Centre, Moscow

Necrobiosis lipidica (NL) is a chronic skin disease (dermatosis) associated with various metabolic disorders including carbohydrate metabolism. In the last years, NL has been increasingly frequently diagnosed by practitioners probably due to the rise in type 2 diabetes mellitus morbidity in the general population. Moreover, association of NL with autoimmune thyroid diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, sarcoidosis, and vitiligo has been documented. Such cases may be attributed to phenotypic and functional defects of cellular immunity.

Key words: diabetes mellitus, necrobiosis lipidica, pathogenesis, histology, Toll-receptors

Этиология и патогенез липоидного некробиоза (ЛН) окончательно не установлены. Факторами, способствующими развитию дерматоза, являются автономная нейропатия, нарушения углеводного, липидного обмена, иммунологические изменения, а также патология микроциркуляторного русла. Диагноз базируется на результатах клинического, биохимического и гистологического обследования. Использование современных методов позволяет провести дифференциальную диагностику ЛН и других заболеваний кожи, а также выработать терапевтическую тактику.

На сегодняшний день не существует методов лечения ЛН, эффективность которых была бы доказана в рандомизированных двойных слепых контролируемых 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. Исследования направлены на поиск оптимальных методов лечения ЛН.

Определение

ЛН – сравнительно редкий хронический дерматоз сосудисто-обменного характера, обычно относимый к группе локализованных липоидозов кожи, характеризующийся отложением липоидов в тех участках дермы, где имеется дегенерация или некробиоз коллагена [1].

История изучения, терминология

Первое описание ЛН было сделано Морисом Оппенгеймом в 1929 г. У пациента, продемонстрированного на заседании Венского дерматологического общества, имелись очаги на вентральной и дорсальной поверхностях голени, туловище и лице. Изначально элементы представляли собой папулы, затем узелковые бляшки. Заболевание получило название *dermatitis atrophicans lipidica diabetica*. В 1932 г. Эрих

Урбах описывает второй случай «метаболического дерматоза» у женщины 44 лет и переименовывает его в *necrobiosis lipidica, seu diabetic*. При гистологическом исследовании в очагах наблюдалось отложение липидов среди пучков коллагена, скопление лимфоцитов и фибробластов. Урбах полагал, что поражение кожи вызывается патологическим изменением сосудов дермы, которое связано с воздействием гипотетического «диабетического токсина». В России ЛН был впервые описан в 1940 г. А.В. Устиновским. В 1960 г. Т.Г.Роллинс и Р.К. Winkelmann показали, что дерматоз может развиваться и у пациентов без сахарного диабета (СД), в связи с чем предложено исключить слово «диабетический» из названия. На сегодняшний день общепринятым считают термин «*necrobiosis lipidica*», так как он точно отражает сущность морфологических изменений, происходящих в очагах поражения.

Эпидемиология.

Ассоциация с другими заболеваниями

На сегодняшний день ЛН перестал считаться казуистической редкостью, и, начиная с 80-х годов прошлого столетия, он стал регистрироваться в практике значительно чаще. По-видимому, это можно объяснить ростом в те же годы уровня заболеваемости СД 2 типа (СД2) в общей популяции. В настоящее время распространенность СД достигла эпидемических масштабов: по данным ВОЗ, число больных составляет 285 млн человек, а 2025 г., предположительно, достигнет 380 млн человек. В России зарегистрированная распространенность СД составляет около 1,5% взрослого населения (при этом фактическая распространенность СД2 в 2–3 раза превышает регистрируемую). В структуре СД 80–95% составляют лица с СД2. По данным экспертов, около 200 млн человек имеют нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) [2]. Установлено, что ежегодно у 5–10% пациентов с НТГ развивается СД, за пятилетие – у 20–34%, а при сочетании нарушенной гликемии натощак (более 5,5 ммоль/л) и НТГ – у 38–65% [3].

Распространенность ЛН среди взрослых пациентов с СД составляет 0,1–3%. При СД у детей патологии встречается у 0,3%. По наблюдениям исследователей, имеются значительные колебания в различных регионах, особенно у подростков [4]. По данным государственного регистра больных СД г. Москвы, ЛН диагностируется у 0,5% пациентов.

Чаще ЛН возникает при СД 1 типа (СД1) [5]. Клинические наблюдения Marchetti и соавт. продемонстрировали связь ЛН и MODY-диабета. Обобщив случаи, описанные в литературе, авторы пришли к заключению, что чаще ЛН возникает у пациентов с СД1 (6,5%) и MODY-диабетом (2,8%), по сравнению с СД2 (0,4%) [6].

При исследованиях стандартными биохимическими тестами СД при ЛН диагностируется у 30–80% больных. Изучение уровня иммунореактивного инсулина, глюкагона, кортизола и соматотропного гормона в крови показало, что нарушения гормональной регуляции углеводного обмена обнаруживаются у всех больных ЛН, в том числе и у пациентов без признаков СД по результатам определения гликемии натощак [7]. В связи с этим, у больных с ЛН без явных признаков СД необходимо проводить пероральный глюкозотолерантный тест с целью своевременного выявления нарушений углеводного обмена.

Имеются данные о том, что женщины болеют в три раза чаще, чем мужчины [8]. Первые симптомы дерматоза обычно возникают в возрасте от 20 до 60 лет, хотя он может развиваться как у детей, так и у лиц старшего возраста [5].

В литературе описаны примеры семейных случаев ЛН [9].

ЛН как самостоятельное заболевание без СД встречается в 10–50% случаев. Описаны случаи ассоциации ЛН с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Крона и язвенным колитом, саркоидозом, витилиго [5, 10, 11], что может объясняться фенотипическими и функциональными дефектами клеточного иммунитета. Высказывается мнение о том, что в случае обнаружения при биопсии кожи ЛН с признаками активной васкулопатии, особенно при атипичной локализации очагов, необходим дальнейший диагностический поиск с целью выявления системного заболевания (ревматологического, эндокринного, гематологического и т.д.), лежащего в основе патологического процесса [12].

Этиология и патогенез ЛН. Нерешенные вопросы

Этиология и патогенез ЛН окончательно не изучены, однако его возникновение и прогрессирование характеризуются мультифакториальным генезом на фоне иммунологических изменений, нарушений углеводного и липидного обмена, а также патологии микроциркуляторных процессов [13].

Важную роль в развитии кожных поражений играют нарушение нервной трофики, дегидратация кожи на фоне автономной нейропатии. Результаты гистохимических исследований демонстрируют отсутствие интрадермальных нервов в центральной части некробиотического участка и выявляют лишь отдельные нервные волокна по периферии, что может объяснять снижение чувствительности, обнаруженное у многих пациентов [14].

В связи с тем, что ЛН тесно ассоциирован с СД, в большинстве работ как ведущая причина патологии рассматривается нарушение углеводного обмена. В то же время метаболические изменения могут инициировать отклонения в липидном обмене. При ЛН выявлены достоверные количественные изменения липидного спектра, выражающиеся в повышении уровней триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, снижении липопротеинов высокой плотности [15].

По мнению некоторых исследователей, ведущим патогенетическим фактором поражения кожи при ЛН является

диабетическая микроангиопатия. Причиной возникновения сосудистой патологии может быть активация свободнорадикальных процессов в липидах клеточных мембран, которая усугубляется усиливающейся гипоксией [16].

Клиническая картина

Типичные очаги некробиоза локализуются на голенях, при этом поражение чаще билатеральное и симметричное. В некоторых случаях дерматоз локализуется на локтевой поверхности предплечья, туловище, стопах, лице, волосистой части головы. Патологический процесс при прогрессировании болезни может распространиться на другие участки кожи и приобрести у части больных диссеминированный характер [5].

Основные элементы при ЛН представлены бляшками, пятнами, узелками, язвами. Границы четкие. Цвет варьирует от желтовато-красного до бурого. На поверхности может наблюдаться легкое шелушение, в основании при пальпации определяется небольшая инфильтрация. Пятнистые, узелковые элементы в результате периферического роста постепенно сливаются, образуя бляшки. Сформировавшаяся клиническая картина классической формы ЛН характеризуется чаще единичными элементами, овальных или полициклических очертаний, 2–10 см в диаметре, резко отграниченных от внешне здоровой кожи и возвышающихся над ее уровнем. Периферическая зона бляшек представляет валик, образованный полусферическими узелками, а центральная часть несколько западает. С течением времени кожа в центральной зоне бляшек становится атрофичной, на ее поверхности видны телеангиэктазии [17].

Приблизительно у 1/4 больных очаги ЛН подвергаются изъязвлению, чему чаще всего предшествуют травматические повреждения. Язвы поверхностные, содержат скудное серозное или серозно-геморрагическое отделяемое, имеют фестончатые края и полициклические очертания. После эпителизации язв кожа приобретает бугристый вид с признаками рубцовой атрофии. Элементы сыпи обычно не вызывают субъективных ощущений, но при наличии раневого процесса пациенты отмечают боль в очагах поражения [18].

Выявлена своеобразная закономерность локализации, числа и размеров высыпаний в зависимости от наличия сопутствующего СД. Так, при СД средней тяжести и тяжелого течения чаще наблюдаются крупные единичные очаги поражения, которые, как правило, локализуются на голенях, стопах, реже – на бедрах. У лиц без диабета высыпания мелкие, множественные, располагаются не только на нижних конечностях, но и на туловище, верхних конечностях, лице [19].

Диагностика, методы исследования при ЛН

Диагноз ЛН базируется на результатах клинического, биохимического и гистологического обследования больного.

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 уровнях 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 окраске суданом III в участках некробиоза выявляются внеклеточно расположенные зерна фосфолипидов и холестерина. Вокруг сосудов поверхностного и глубокого сплетения наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью плазматических клеток. В кровеносных сосудах определяется эндотелиальная пролиферация и инфильтрация. Заметно отложение полисахаридов в стенках сосудов (положительная

ШИК-реакция). Просвет сосудов, особенно мелких, резко сужен вплоть до облитерации, в просвете — тромбы. В «грануломатозной» части некробиотические массы имеют в небольшом количестве сосудистые изменения, а эпителиоидные и гигантские клетки включают в себя большинство типичных гранулематозных конфигураций. В старых элементах эпидермис истончен, утолщенные пучки коллагена плотно расположены, особенно в нижних отделах дермы и септах подкожной жировой ткани. Слабо выражены лимфогистиоцитарные периваскулярные и интрасептальные инфильтраты. Нерезко выражена инфильтрация гистиоцитами нижних отделов дермы [17, 4].

Предметом отдельного изучения является дегенерация коллагена и эластина. При электронной микроскопии выявляется потеря поперечной исчерченности, беспорядочное расположение коллагеновых пучков и выраженные различия в диаметре отдельных волокон коллагена. Концентрация коллагена, оцененная по гидроксипролину, была значительно снижена в поврежденных участках кожи. В то же время, соотношение I и III типов коллагена не было изменено. Фибробласты, полученные из участков ЛН, синтезировали меньше коллагена, чем клетки видимо здоровой кожи. Сниженный синтез коллагена объяснялся уменьшением количества матричной РНК для проколлагена типа I, измеренной методом гибридизации со специфическим человеческим кДНК-клоном (молекула ДНК, синтезированная в соответствии с последовательностями оснований в иРНК с помощью РНК-зависимой ДНК полимеразы). Продукция коллагеназы этими клетками не была повышенной. В участках с нарушенной структурой эластических волокон была обнаружена избыточная экспрессия мРНК макрофагальной металлоэластазы, клетки с протеином макрофагальной металлоэластазы, дающие положительное окрашивание на наличие активатора плазминогена урокиназного типа [20].

В связи с тесной ассоциацией ЛН и СД исследовалась функция транспортера глюкозы в поврежденной ткани. Глют-1 служит для обеспечения транспорта глюкозы через эпителиальный и эндотелиальный барьеры. Нарушения транспорта глюкозы посредством Глют-1 были впервые обнаружены на фибробластах при СД2. В исследовании изучалась экспрессия Глют-1 в участках деструкции коллагена при ЛН и у пациентов без диабета со шрамами или кольцевидной гранулемой. Для этого использовались поликлональные антитела к Глют-1 в стандартной иммунопероксидазной реакции. Было показано, что экспрессия Глют-1 в участках дегенерации коллагена вносит вклад в инсулинорезистентность ткани [21].

Так как при ЛН наблюдаются сосудистые нарушения, для оценки перфузии тканей используется транскутанное измерение напряжения кислорода и углекислого газа электрохимическим методом. В атрофичном центре ЛН выявляется статистически значимая гипоксия. На границе пораженного участка эти нарушения еще более выражены. Ингаляция чистого кислорода значительно повышает P_{cO_2} в поврежденных участках, но эти значения намного ниже, чем в здоровых участках кожи. На периферии поврежденного участка значительно выше P_{cO_2} . Эти исследования подтверждают сосудистый генез ЛН, включая сниженную перфузию в сочетании с нарушением диффузии газов [16].

При УЗИ очагов ЛН дифференцировка слоев кожи была сохранена, однако граница между ними нечеткая, стертая, что, возможно, обусловлено гранулематозным воспалением дермы [22]. Сниженная экзогенность дермы в очагах ЛН, по-видимому, связана с некробиозом соединительной ткани, дегенерацией и разрушением волокон дермы. Толщина слоев кожи меняется статистически недостоверно. При ЭДК (энергетическое доплеровское картирование) и ЦДК (цветное доплеровское картирование) избыточной васкуляризации в очагах не обнаруживалось [23]. Исследование показателей перфузии крови в очагах поражения на анализаторе капиллярного крово-

тока выявляет повышение уровня базального кровотока в среднем на 50%, а амплитуды вазомотий — на 40% по сравнению с видимо здоровой кожей. Кроме того, в области высыпаний регистрируется снижение реактивности микрососудов [24].

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, костимуляторных молекул. TLR участвуют в развитии вторичного специфического иммунного ответа, индуцируя формирование иммунологической памяти. Кроме того, TLR играют важную роль в регуляции гомеостаза, влияют на дифференцировку миелоидных стволовых клеток, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, могут выступать активаторами апоптоза [25]. В настоящее время идентифицировано 10 видов TLR человека, способных распознавать липиды, протеины, нуклеиновые кислоты, как поступающие извне (фрагменты микроорганизмов), так и образующиеся в организме (фибронектин, гиалуроновая кислота, белок теплового шока).

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 кераноциты (экспрессируют TLR 1-6, 9) и клетки Лангерганса, которые экспрессируют все типы TLR, особенно 1, 2, 3, 5, 6 и 10. Также экспрессируют TLR способны моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, тучные клетки, фибробласты и адипоциты [26].

Активация TLR имеет значение при воспалении. Продукция цитокинов и хемокинов запускает каскад реакций и активизирует антимикробную защиту. Хотя данный механизм полезен в борьбе с инфекцией, он может повреждать собственные ткани и способствовать развитию септического шока. Мутации и дефицит TLR являются причиной повышенной восприимчивости организма и хронизации инфекции и воспаления [26, 27]. В последнее время в литературе появляются сведения об участии TLR в развитии патологических состояний, не связанных с инфекцией. Так, были продемонстрированы вариации экспрессии TLR при атопическом дерматите, псориазе, ультрафиолетовом облучении [26, 27, 28].

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 [17]. 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 [1]. 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 параорбитально и ассоциирована с парапротеинемией [29], 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.

Заключение

Таким образом, согласно литературным данным, ЛН является актуальной проблемой медицины. Он наблюдается у 0,1–3% пациентов с СД и приводит к развитию значительных косметических дефектов.

В последнее время появились новые лабораторно-инструментальные методы (транскутанная оксиметрия, дуплексное исследование кожи, иммунологические анализы, современная техника микроскопии), которые могут быть использованы в диагностике ЛН. Вместе с тем остается открытым вопрос о патогенезе заболевания, не существует единых алгоритмов диагностики и лечения. Решение данных проблем требует дальнейших исследований с использованием мультидисциплинарного подхода.

Литература

1. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей в двух томах / Под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева. – М.: Медицина, 1999. – С. 317–326.
2. Zimmet P., Alberti K.G.G.M., Shaw J. Global and social implications of the diabetic epidemic // *Nature*. – 2001. – № 414. – P. 782–787.
3. Sherwin R.S., Anderson R.M., Buse J.B., Chin M.H., Eddy D., Fradkin J. Prevention or delay of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27(Suppl 1). – S47–S54.
4. Ahmed I., Goldstein B. Diabetes mellitus // *Clin. Dermatol.* – 2006. – № 24 (4). – P. 237–246.
5. Wee S.A., Possick P. Necrobiosis lipoidica // *Dermatol. Online J.* – 2004. – № 30. – P. 18.
6. Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. // *Pediatr. Dermatol.* – 2006. – № 23 (3). – P. 247–250.
7. 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.
8. Lynch J.M., Barrett T.L. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part II—the ‘red’ granulomas // *J. Cutan. Pathol.* – 2004. – № 31 (6). – P. 409–418.
9. Roche-Gamón E., Vilata-Corell J.J., Velasco-Pastor M. Familial Necrobiosis lipoidica not associated with diabetes // *Dermatol Online J.* – 2007. – № 13 (3). – P. 26.
10. Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L., Rogala-Poborska I. Miescher's granulomatosis (granulomatosis disciformis chronica et progressiva) in a non-diabetic patient – case report // *Diagn. Pathol.* – 2009. – № 4. – P. 28.
11. Igawa K., Maruyama R., Satoh T., Yokozeki H., Katayama I., Nishioka K. Necrobiosis lipoidica-like skin lesions in systemic sarcoidosis // *J. Dermatol.* – 1998. – № 25 (10). – P. 653–656.
12. Magro C.M., Crowson A.N., Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease // *Hum. Pathol.* – 1996. – № 27 (1). – P. 50–56.
13. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. Necrobiosis lipoidica / In: Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C., editor. *Dermatology*, Czelej, Lublin. – 2002. – P. 1305–1306.
14. Fernandez-Flores A. Necrobiosis lipoidica and cutaneous anaesthesia: immunohistochemical study of neural fibres // *Folia Neuro-pathol.* – 2008. – № 46 (2). – P. 154–157.
15. Буты Ю.С., Ильина Т.Н., Вавилов А. М. Клинико-гистологические признаки липоидного некробиоза // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* – 2003. – № 4. – С. 38–42.
16. Ngo B.T., Hayes K.D., DiMiao D.J., Srinivasan S.K., Huerter C.J., Rendell M.S. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2005. – № 6. – P. 225–237.
17. Дерматология: Атлас-справочник / Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др.: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999.
18. Самсонов В.А. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей / Под ред. Ю. К. Скрипкина. – М., 1995. – Т. 2. – С. 411–419.
19. Абрамова Е.А. Липоидный некробиоз. Современные аспекты клиники, патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985.
20. Vaalamo M., Kariniemi A.L., Shapiro S.D., Saarialho-Kere U. Enhanced expression of human metalloelastase (MMP-12) in cutaneous granulomas and macrophage migration // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – № 112(4). – P. 499–505.
21. 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). – P. 287–290.
22. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас) / Пальцев М.А., Потеева Н.Н., Казанцева И.А. – М., 2004.
23. Курдина М.Н., Макаренко Л.А., Маркина Н.Ю. Ультразвуковая диагностика в дерматологии // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* – 2009. – № 4. – С. 11–14.
24. Ngo B., Wigington G., Hayes K., Huerter C., Hillman B., Adler M., Rendell M. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum // *Int. J. Dermatol.* – 2008 Apr. – № 47(4). – P. 354–358.
25. Janeway C.A., Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – № 20. – P. 197–216.
26. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases // *Infect. Disord. Drug. Targets*. – 2008. – № 8(3). – P. 144–155.
27. Miller L.S. Toll-like receptors in skin // *Adv. Dermatol.* – 2008. – № 24. – P. 71–87.
28. Vabulas R.M., Braedel S., Hilf N., et al. The endoplasmic reticulum-resident heat shock protein Gp96 activates dendritic cells via the Toll-like receptor 2/4 pathway // *J. Biol. Chem.* – 2002. – № 277. – P. 20847–20853.
29. Lacroix R., Kalisiak M., Rao J. Dermacase. Necrobiosis lipoidica // *Can. Fam. Physician*. – 2008 Jun. – № 54(6). – P. 857–867.

Семенова Дарья Александровна

аспирант Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: dsmirnoff@list.ru

Токмакова Алла Юрьевна

д.м.н., гл.н.с. отделения диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва