

Теплюк Н.П.¹, Шимановский Н.Л.², Варшавский В.А.³, Королёва В.С.¹

Перспективные направления в изучении патогенеза липоидного некробиоза

¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

²Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

³Кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

В связи с ростом заболеваемости сахарным диабетом, особую актуальность приобретает диагностика липоидного некробиоза. Существует несколько теорий этиопатогенеза липоидного некробиоза, которые указывают на особую роль транспортных белков семейства Glut, а также роль матричной металлопротеиназы в развитии данного дерматоза.

Ключевые слова: липоидный некробиоз; сахарный диабет; Glut; интерстициальная коллагеназа.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Варшавский В.А., Королёва В.С. Перспективные направления в изучении патогенеза липоидного некробиоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 23-28. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020123-28>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.02.2020

Принята к печати 20.04.2020

Теплюк Н.П.¹, Shimanovskiy N.L.², Varshavsky V.A.³, Koroleva V.S.¹

Promising fields in the study of the pathogenesis of necrobiosis lipoidica

¹Department of Dermatology and Venerology of Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation

²Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation

³Department of Pathological Anatomy n.a. Acad. A.I. Strukova Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation

The diagnosis of necrobiosis lipoidica is gaining significance owing to the increase in the incidence of diabetes mellitus. Several theories regarding the etiopathogenesis of necrobiosis lipoidica indicate the distinctive role of transport proteins of the Glut family, as well as the role of matrix metalloproteinase in the development of this dermatosis.

Key words: necrobiosis lipoidica; diabetes mellitus; Glut; interstitial collagenase.

For citation: Teplyuk N.P., Shimanovskiy N.L., Varshavsky V.A., Koroleva V.S. Promising fields in the study of the pathogenesis of necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2020; 23(1): 23-28. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020123-28>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 26 Febr 2020

Accepted 20 April 2020

Для корреспонденции:

Королёва Виктория Сергеевна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: koroleva_v_s1@student.sechenov.ru

For correspondence:

Viktoriya S. Koroleva, MD, postgraduate of Department of Dermatology and Venerology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Russian Federation. E-mail: koroleva_v_s1@student.sechenov.ru

Information about authors:

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>; Varshavsky V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5855-3092>;

Koroleva V.S., <https://orcid.org/0000-0002-9945-7830>

Согласно глобальному докладу по диабету Всемирной организации здравоохранения (2018), за период с 1980 по 2014 г. число людей, живущих с диабетом, во всем мире существенно возросло – со 108 млн (4,7% всего населения) до 422 млн (8,7% всего населения) человек, т.е. в 4 раза [1].

Учитывая рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особую актуальность приобретает диагностика и разработка этиопатогенетического лечения липоидного некробиоза (ЛН) – заболевания кожи, часто ассоциированного с СД.

Липоидный некробиоз (*син.*: болезнь Оппенгейма–Урбаха, липоидный диабетический некробиоз) – хронический дерматоз, отличительной чертой которого являются деструкция соединительной ткани, дегенерация коллагена и отложение липидов, связанные с метаболическими и микроциркуляторными нарушениями при СД.

По данным зарубежных источников, ЛН страдают в среднем 0,1–3% больных СД [2, 3]. В 1/4 случаев он проявляется до развития СД (в течение 1–10 лет), в 1/4 случаев – одновременно с ним, в 1/2 случаев СД предшествует ЛН [4]. В работе отечественных ученых прямая зависимость между тяжестью течения СД, клинической картиной и прогрессированием ЛН не обнаружена [5].

Имеются сообщения, что ЛН часто сочетается с нефропатией, ретинопатией и является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

При исследовании углеводного обмена биохимическими методами (глюкозотолерантный тест, прандиальная и постпрандиальная гликемия, гликемический профиль) у больных ЛН в 80% случаев выявляется СД [8, 9]. Показано, что больные СД 1-го типа и ЛН имели более высокий уровень гликемии, а продолжительность СД была дольше, чем у пациентов без ЛН [10].

Существует несколько теорий этиопатогенеза ЛН. Одна из них предполагает, что данный дерматоз ассоциирован с СД и развивается независимо от степени его тяжести и компенсации [11–13]. Другие ученые [6, 14] рассматривают ЛН как специфическую «дерматологическую стигму» измененного углеводного обмена при диабетической микроангиопатии или как латентное состояние, характерное для СД. Латентное состояние характеризуется отсутствием клинических и лабораторных проявлений СД, однако могут наблюдаться симптомы ЛН. На основании длительного отсутствия проявлений СД у ряда больных ЛН условно разделяют на диабетические и недиабетические формы. Однако 40% пациентов с ЛН без лабораторных проявлений СД отмечают субъективные жалобы, связанные с ним – общую слабость, повышенную жажду, сухость во рту, зуд кожи [15].

По данным С. Holland и соавт. [16], в патогенезе ЛН определенная роль принадлежит экспрессии человеческого эритроцитарного транспортера глюкозы Glut-1 в области склеротически измененного коллагена.

Glut-1 является членом семейства белков Glut – трансмембранных структур, способствующих переносу глюкозы в клетку. Он присутствует конститутивно в плазматической мембране (конститутивный путь везикулярного транспорта внутри клетки между аппаратом Гольджи к плазматической мембране), где обеспечивает базовую потребность в глюкозе для многих клеток. Регуляция уровня Glut-1 частично зависит от другого белка Glut – Glut-4. Когда происходит снижение показателей глюкозы в крови, уровень Glut-1 повышается, обеспечивая увеличение потока глюкозы через мембрану. При повышении уровня глюкозы в крови Glut-4 экспрессируется на клеточную мембрану в ответ на инсулин [17]. Вместе с тем исследования продемонстрировали, что Glut-4 и Glut-1 взаимно регулируют друг друга [16, 18].

С. Miele и соавт. [19] продемонстрировали, что существует первичная аномалия в транспорте глюкозы и содержании Glut-1 на клеточной поверхности фибробластов у больных СД 2-го типа и ожирением, при этом уровень базальной глюкозы и содержание Glut-1 на поверхности клетки повышаются, а выработка инсулинозависимого Glut-4 на клеточной поверхности уменьшается в 3 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличенное содержание Glut-1 способствует резистентности к инсулину в этих тканях, возможно, в связи с уменьшением переноса на клеточную поверхность Glut-4 [19].

U. Saarialho-Kere и соавт. [20] не исключают того, что гранулематозное воспаление и дегенерация коллагеновых и эластических волокон связаны с осаждением измененного внеклеточного матрикса, экспрессией интерстициальной коллагеназы, 92-кДа-желатиназы и тканевого ингибитора металлопротеиназ (tissue inhibitor metalloproteinases, TIMP-1). Интерстициальная коллагеназа мРНК была выделена в гистиоцитоподобных клетках у 4 из 12 пациентов, у которых отмечались начальные поражения и локальные формы ЛН, а также наличие кольцевидной гранулемы; 92-кДа-желатиназа мРНК наблюдалась только у 5 больных кольцевидной гранулемой и у 3 с ЛН. TIMP-1 мРНК экспрессируются гистиоцитоподобными клетками как при ЛН, так и при кольцевидной гранулеме. У больных кольцевидной гранулемой TIMP-1 мРНК была обнаружена на внешней части гранулемы, при ЛН ингибитор экспрессировался в местах скопления воспалительных клеток периваскулярно и в области придатков кожи. Следовательно, коллагеназу и TIMP-1 мРНК возможно выявлять на раннем этапе как при кольцевидной гранулеме, так и при ЛН, и, вероятно, именно они способствуют развитию некробиоза.



Рис. 1. Клиническая картина типичной папулезной формы липоидного некробиоза: наблюдается папула округлых очертаний с четкими границами.



Рис. 2. Клиническая картина сформировавшейся бляшки с центральной атрофией у пациентки с липоидным некробиозом.

Общепринятой классификации ЛН не существует; условно выделяют следующие формы течения: типичную (классическая), склеродермоподобную, пятнисто-папулезно-бляшечную, атрофическую, язвенную и атипичную. Согласно К.А. Кочет [21], при классической (типичной) форме ЛН характер высыпаний отражает стадийность развития процесса: прогрессирование заболевания проявляется в виде исхода очагов поражения в атрофию и/или изъязвление.

Преимущественной локализацией высыпаний ЛН является передняя поверхность голеней. Однако встречается и атипичное расположение сыпи: лицо и кожа головы, живот, спина, верхние конечности, гениталии. При классической форме ЛН первые клинические проявления, как правило, представлены высыпаниями хронического воспалительного характера, единичными мономорфными элементами, а именно папулами диаметром преимущественно от 1 до 3 мм, плоской формы с приподнятыми краями, округлых очертаний, с четкими, но не резкими границами, розово-красного или бордово-красного цвета,

с гладкой поверхностью, плотно-эластической консистенции (рис. 1). При дермоскопии определяются удлиненные серпантинные телеангиэктазии с беловатым бесструктурным фоном [22]. Со временем отмечаются периферический рост и формирование бляшек с неправильными очертаниями, формирующимся склерозом в центральной их части; цвет бляшек – от розово-желтого до багрово-коричневого с бурым оттенком (рис. 2). При склеродермоподобной форме изначально наблюдается центральное западение папул, цвет элементов – желтый или коричневый, либо цвета слоновой кости; пальпаторно может определяться деревянистая плотность, как при склеродермии. Атрофическая форма характеризуется западением всей поверхности очага, синюшным оттенком высыпаний, гладкой блестящей поверхностью, на которой видны «древовидно ветвящиеся» сосуды [21, 23].

Гистологически основная область некробиоза коллагена располагается в нижних отделах дермы; вокруг нее наблюдается инфильтрат, состоящий из фибробластов, лимфоидных клеток и

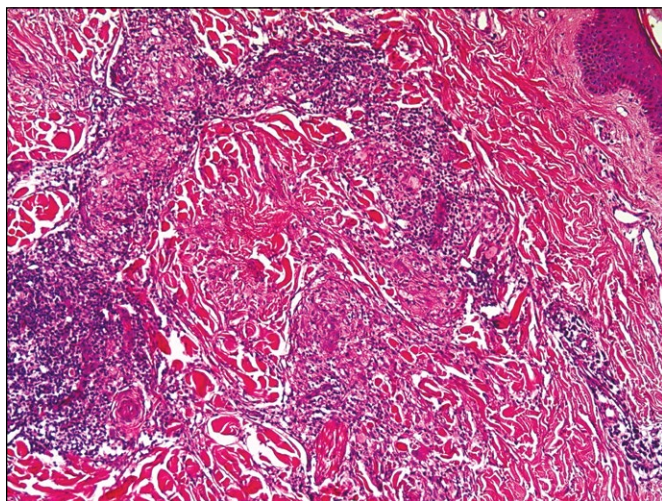


Рис. 3. Гистологический препарат. Лимфогистиоцитарный инфильтрат вокруг области некробиоза коллагена. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

гистиоцитов (рис. 3). При окраске Суданом III обнаруживается характерное внеклеточное отложение липидов (рис. 4), а при окраске толуидиновым синим возможно выявление муцина [24].

Поскольку клинические рекомендации по терапии ЛН в Российской Федерации, а также европейских странах отсутствуют, лечение проводится на основании клинического опыта дерматологов и многочисленных опубликованных исследований и наблюдений. Общая терапия заключается в назначении пентоксифиллина [25], циклоспорина [26], талидомида [27], эфиров фумаровой кислоты [28, 29] и гидроксихлорохина [30]. По данным литературы последних лет, с успехом применяют ПУВА-терапию (от *англ.* psoralen and ultraviolet A – псорален и длинноволновое ультрафиолетовое излучение) [31], ультрафиолетовые лучи группы А [32, 33] и биоло-

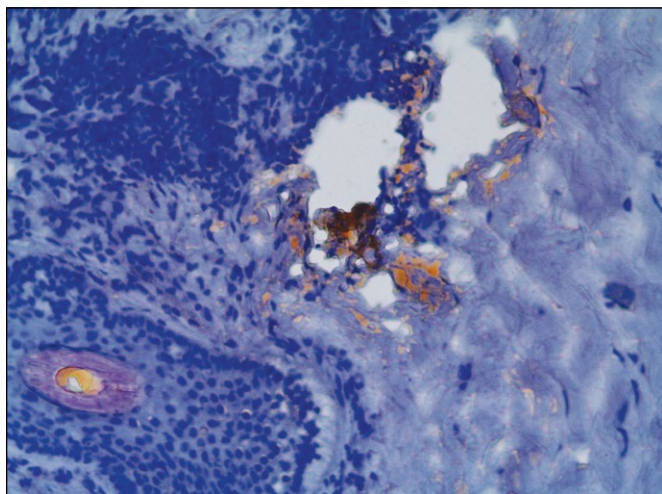


Рис. 4. Гистологический препарат. Внеклеточное отложение липидов. Окраска Суданом III. Ув. $\times 100$.

гические препараты, такие как инфликсимаб [34] и этанерцепт [35, 36]. Местно используют топические глюкокортикостероиды [37] и ингибиторы кальциневрина [38].

Таким образом, этиопатогенетические аспекты ЛН до настоящего времени неясны, остается открытой проблема диагностической значимости тканевых маркеров Glut-1, Glut-4 в сочетании с сахарным диабетом или без него, что требует дальнейших исследований как в области дерматологии, так и эндокринологии для разработки персонализированного подхода к ведению больных ЛН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: ВОЗ; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatric. Dermatol.* 2006; 23(3):247-50.
3. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017; 6(4):300-12. doi:10.21037/tp.2017.09.08
4. Каламкрян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. *Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы*. Ереван: Айтастан; 1989: 339-42.
5. 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.
6. Семёнова Д.А., Токмакова А.Ю. Липоидный некробиоз у больных сахарным диабетом: патогенетические и клинические особенности. *Сахарный диабет*. 2011; (4): 51-4.
7. de Pablos Vicente M.A., Leal Hernandez M., Balanza Galindo S., Abellan Aleman J. Evaluation of therapeutic inertia in lipid lowering treatment of primary care patients with high cardiovascular risk. *Aten. Primaria*. 2012; 44(3): e14--5. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.02.011
8. Петрова Г.А., Левин Г.Я. Некоторые показатели гемореологии у больных липоидным некробиозом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1989; 65(12):45-8.
9. Абрамова Е.А. Полянская Н.П. Взаимосвязь липоидного некробиоза с сахарным диабетом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 61(2):36-8.
10. Hammer E., Lilienthal E., Hofer S.E., Schulz S., Bollow E., Holl R.W.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2017; 34(1): 86-92.
11. Кривошеев А.Б. Особенности течения дерматозов у больных инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1988; 64(11): 24-7.
12. 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.
13. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Junior. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras. Dermatol.* 2017; 92(1):8-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20175514
14. Шапошников О.К., Хазизов И.Е. Современные аспекты патогенеза и терапии кольцевидной гранулемы и липоидного некробиоза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1985; 61(5):4-8.
15. Кривошеев А.Б., Кондратова М.А., Тугулева Т.А., Морозов Д.В. Липоидный некробиоз и метаболический синдром. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 16(6):31-6.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

16. 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.
17. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pyzlak M., Abdalla N., Sawicki W., Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine.* 2017; 55(3):799-808.
18. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pazura-Turowska M., Sawicki W., Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(2):209-17.
19. 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.
20. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Expression of interstitial collagenase, 92-kDa gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100(3):335-42.
21. Кочет К.А. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений у пациентов с липоидным некробиозом. *Дерматология та Венерология.* 2017; 4(78):47-51.
22. Pellicano R., Caldarola G., Filabozzi P., Zalaudek I. Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatology.* 2013; 226(4): 319-23.
23. Гаджимурадов М.Н., Асадулаева З.Г. Клинические особенности липоидного некробиоза. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016; 15(4):32-5.
24. Souza F.H., Ribeiro C.F., Pereira M.A., Mesquita L., Fabrício L. Simultaneous occurrence of ulcerated necrobiosis lipoidica and granuloma annulare in a patient: case report. *An Bras. Dermatol.* 2011; 86(5):1007-10.
25. Wee E., Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J. Dermatol.* 2017; 58(1):65-8. doi: 10.1111/ajd.12420.
26. Gualdi G., Monari P., Farisoglio C., Calzavara-Pinton P. Juvenile ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with oral cyclosporin A. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148(6):703-4.
27. Shah S.D., Kale G.V. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(1):43-5.
28. Eberle F.C., Ghoreschi K., Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(1):104-6.
29. Kreuter A., Knierim C., Stucker M., Pawlak F., Rotterdam S., Altmeyer P., Gambichler T. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(4):802-7.
30. Kavala M., Sudogan S., Zindanci I., Kocaturk E., Can B., Turkoglu Z., Altintas S. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4):467-9.
31. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(1):65-7.
32. Attili S.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017; 83(1):60-5.
33. Radakovic S., Weber M., Tanew A. Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoidica to ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2010; 26(6):327-9.
34. Basoulis D., Fragiadaki K., Tentolouris N., Sfikakis P.P., Kokkinos A. Anti-TNFalpha treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism.* 2016; 65(4):569-73.
35. Guedes R., Leite I., Baptista A., Rocha N. Ulcerative necrobiosis lipoidica: is there a place for anti-TNFalpha treatment? *Case Rep. Med.* 2012; 2012:854738.
36. Suarez-Amor O., Perez-Bustillo A., Ruiz-Gonzalez I., Rodriguez-Prieto M.A. Necrobiosis lipoidica therapy with biologics: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010; 221(2):117-21.
37. Peckruhn M., Tittelbach J., Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J. Deutsch. Dermatol. Ges.* 2017; 15(2): 151-7. <https://doi.org/10.1111/ddg.13186>.
38. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A., Battaglini R., Favalli V., Ferro G., et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A pediatric case report. *Dermatoendocrinol.* 2014; 6(1):e27790.

REFERENCES

1. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. 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): 247-50.
3. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017; 6(4): 300-12. DOI: 10.21037/tp.2017.09.08
4. Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Ya. *Clinical Dermatology. Rare and Atypical Dermatoses.* Yerevan: Ayastan; 1989: 339-42. (in Russian)
5. Teplyuk N.P., Koshelkeva 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 Bolezney).* 2012; 15(2): 35-40. (in Russian)
6. Semenova D.A., Tokmakova A.Yu. Necrobiosis lipoidica in diabetic patients: pathogenetic and clinical features. *Diabetes. Russian Journal (Sakharnyy diabet).* 2011; (4): 51-4. (in Russian)
7. de Pablos Vicente M.A., Leal Hernandez M., Balanza Galindo S., Abellan Aleman J. Evaluation of therapeutic inertia in lipid lowering treatment of primary care patients with high cardiovascular risk. *Aten. Primaria.* 2012; 44(3): e14-5. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.02.011
8. Petrova G.A., Levin G.Ya. Some indicators of hemorheology in patients with necrobiosis lipoidica. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1989; 65(12):45-8. (in Russian)
9. Abramova E.A., Polyanskaya N.P. Correlation necrobiosis lipoidica and diabetes. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1985; 61(2):36-8. (in Russian)
10. Hammer E., Lilienthal E., Hofer S.E., Schulz S., Bollow E., Holl R.W.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2017; 34(1): 86-92.
11. Krivosheev A.B. Features of the course of dermatoses in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1988; 63(11): 24-7. (in Russian)
12. Butov Yu.S., Iliyena T.A., Vavilov A.M. Clinical and histological signs of necrobiosis lipoidica. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2003; 6(4): 38-42. (in Russian)
13. Mendes A.L., Miot H.A., Haddad V. Junior. Diabetes mellitus and the skin. *An Bras. Dermatol.* 2017; 92(1):8-20. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20175514
14. Shaposhnikov O.K., Hazizov I.E. Current aspects of the pathogenesis and therapy of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Bulletin of Dermatology and Venereology (Vestnik dermatologii i venerologii).* 1985; (5): 4-8. (in Russian)
15. Krivosheev A.B., Kondratova M.A., Tuguleva T.A., Morozov D.V. Necrobiosis lipoidica and the metabolic syndrome. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2013; 16(6): 31-6. (in Russian)

16. 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.
17. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pyzlak M., Abdalla N., Sawicki W., Cendrowski K. Impact of pre-gestational and gestational diabetes mellitus on the expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-4 and GLUT-9 in human term placenta. *Endocrine.* 2017; 55(3):799-808.
18. Stanirowski P.J., Szukiewicz D., Pazura-Turowska M., Sawicki W., Cendrowski K. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(2):209-17.
19. 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.
20. Saarialho-Kere U.K., Chang E.S., Welgus H.G., Parks W.C. Expression of interstitial collagenase, 92-kDa gelatinase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica diabetorum. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 100(3):335-42.
21. Kochet K.A. Features of epidemiology and clinical manifestations in patients with necrobiosis lipoidica. *Dermatology and Venereology (Dermatolohiya ta Venerolohiya).* 2017; 4(78): 47-51. (in Ukraine)
22. Pellicano R., Caldarola G., Filabozzi P., Zalaudek I. Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Dermatology.* 2013; 226(4):319-23.
23. Gadzhimuradov M.N., Asadulaeva Z.G. Clinical features of necrobiosis lipoidica. *Clinical Dermatology and Venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya).* 2016; 15(4):32-5. (in Russian)
24. Souza F.H., Ribeiro C.F., Pereira M.A., Mesquita L., Fabrício L. Simultaneous occurrence of ulcerated necrobiosis lipoidica and granuloma annulare in a patient: case report. *An Bras. Dermatol.* 2011; 86(5):1007-10.
25. Wee E., Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J. Dermatol.* 2017; 58(1):65-8. DOI: 10.1111/ajd.12420.
26. Gualdi G., Monari P., Farisoglio C., Calzavara-Pinton P. Juvenile ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with oral cyclosporin A. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2013; 148(6): 703-4.
27. Shah S.D., Kale G.V. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with oral thalidomide. *Indian Dermatol. Online J.* 2016; 7(1):43-5.
28. Eberle F.C., Ghoreschi K., Hertl M. Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica: a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90(1):104-6.
29. Kreuter A., Knierim C., Stucker M., Pawlak F., Rotterdam S., Altmeyer P., Gambichler T. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153(4):802-7.
30. Kavala M., Sudogan S., Zindanci I., Kocaturk E., Can B., Turkoglu Z., Altintas S. Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int. J. Dermatol.* 2010; 49(4):467-9.
31. Narbutt J., Torzecka J.D., Sysa-Jedrzejowska A., Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31(1):65-7.
32. Attili S.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017; 83(1):60-5.
33. Radakovic S., Weber M., Tanew A. Dramatic response of chronic ulcerating necrobiosis lipoidica to ultraviolet A1 phototherapy. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2010; 26(6):327-9.
34. Basoulis D., Fragiadaki K., Tentolouris N., Sfikakis P.P., Kokkinos A. Anti-TNFalpha treatment for recalcitrant ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum: A case report and review of the literature. *Metabolism.* 2016; 65(4): 569--73.
35. Guedes R., Leite I., Baptista A., Rocha N. Ulcerative necrobiosis lipoidica: is there a place for anti-TNFalpha treatment? *Case Rep. Med.* 2012; 2012: 854738.
36. Suarez-Amor O., Perez-Bustillo A., Ruiz-Gonzalez I., Rodriguez-Prieto M.A. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010; 221(2): 117--21.
37. Peckruhn M., Tittelbach J., Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J. Deutsch. Dermatol. Ges.* 2017; 15(2): 151--7. <https://doi.org/10.1111/ddg.13186>.
38. Bonura C., Frontino G., Rigamonti A., Battaglino R., Favalli V., Ferro G., et al. Necrobiosis lipoidica diabetorum: A pediatric case report. *Dermatoendocrinol.* 2014; 6(1): e27790.