

Претибальная микседема: патогенетические особенности и клинические аспекты

© Е.А. Сабанова^{1,2*}, В.В. Фадеев¹, Н.Н. Поткаев², А.Н. Львов²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Претибальная микседема (ПМ), или тиреоидная дермопатия, – редкое экстращитовидное проявление болезни Грейвса (БГ). Состояние сопровождается муцинозными изменениями кожи, преимущественно в области передней поверхности голени. Тяжелые формы могут приводить к лимфатическому застою и инвалидизации. Предполагается, что для манифестации ПМ необходима длительная и интенсивная аутоиммунная агрессия. Однако данные о роли антител к рецептору ТТГ в генезе ПМ весьма неоднозначны. Недавно появились указания на участие рецепторов ИФР-1 в патогенезе этого проявления БГ. В типичных случаях ПМ локализуется на передней и латеральной поверхностях обеих голеней и имеет диффузную, опухолевую, бляшковидную или слоновую форму. Ранняя диагностика сводится к регулярному профилактическому осмотру претибальной области. Проведение диагностической биопсии показано лишь в сомнительных случаях. Поддержание эутиреоза, отказ от курения, избегание травм и ношения тесной обуви, нарушающей лимфоотток, могут снизить риск развития ПМ у пациентов с БГ. В настоящий момент отсутствуют общепринятые клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреоидной дермопатии. В данном обзоре приведены последние сведения об этиопатогенезе ПМ и ведению пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: претибальная микседема, тиреоидная дермопатия, болезнь Грейвса.

Pretibial myxedema: pathogenetic features and clinical aspects

© Ekaterina A. Sabanova^{1,2*}, Valentin V. Fadeyev¹, Nikolai N. Potkaev², Andrey N. Lvov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Pretibial myxedema (PTM) or thyroid dermopathy is a rare extrathyroidal manifestation of Graves' disease. The condition is accompanied by mucinous skin changes, mainly in the anterior tibial surface.

Severe forms may lead to lymphatic congestion and disability. Prolonged and intense autoimmune aggression is supposed to be necessary for PTM manifestation. However, data on the role of TSHR antibodies in the development of thyroid dermopathy are very ambiguous; evidence of IGF-1 receptor involvement in the pathogenesis was reported recently.

Typically, PTM is localized on the anterior and lateral surfaces of both tibias and can be represented by diffuse, tumorous, plaque-like, or elephantiasic forms. Currently, early diagnostics involves regular preventive examination of the pretibial area. A diagnostic biopsy is indicated only in complex cases.

Maintaining euthyroidism, smoking cessation, preventing injuries, and avoiding tight shoes that disturb lymphatic drainage are measures reducing the risk of PTM in GD patients.

Currently, there are no accepted clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid dermopathy. This review provides the recent scientific data on etiopathogenesis and management of patients with PTM.

Keywords: pretibial myxedema, thyroid dermopathy, Graves' disease.

Претибальная микседема (ПМ), или тиреоидная дермопатия, — одно из внутитиреоидных проявлений болезни Грейвса (наряду с эндокринной офтальмопатией и тиреоидной акропатией). Распространенность ПМ среди пациентов с болезнью Грейвса (БГ) колеблется от 0,5 до 4,3% [1]. Тиреоидная дермопатия часто сочетается с эндокринной офтальмопатией и редко — с акропатией. В настоящее время считается, что в патогенезе ПМ принимают участие клеточные иммунологические, молекулярные факторы, а также факторы внешней среды. Предполагается вовлеченность в процесс антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) и инсулиноподобного фактора роста-1 (АТ-рИФР-1).

Специфическое расположение тиреоидной дермопатии в области голени (ПМ развивалась в области голени даже на поверхности кожи, пересаженной из другой области [2]) также вызывает ряд вопросов. Одна из теорий объясняет подобную локализацию гетерогенностью фибробластов, другая — связывает расположение патологического процесса с механическими факторами.

Течение и исход ПМ зависят не только от лечения, но и от исходной тяжести процесса. Более чем у 1/2 пациентов с легкой формой ПМ развивается полная или частичная ремиссия, тогда как тяжелая форма с трудом поддается терапии. Раннее выявление признаков ПМ необходимо для предотвращения тя-

желой лимфатической обструкции. Все пациенты с эндокринной офтальмопатией должны быть тщательно осмотрены на предмет ПМ.

Патогенетические механизмы развития претибиальной микседемы. Роль рецепторов ТТГ и ИФР-1

Роль активирующих АТ-рТТГ в развитии тиреотоксикоза при БГ хорошо изучена. Однако патогенез экстра tireоидных проявлений заболевания представляется более сложным.

Последние исследования продемонстрировали сложный каскад реакций, вовлеченных в активацию аутоиммунного процесса в тканях кожи претибиальной области.

Предполагается, что патогенетические процессы в тканях при ПМ и эндокринной офтальмопатии схожи между собой. В обоих случаях ключевую роль играют дифференцировка и пролиферация фибробластов, синтез гликозаминогликанов (гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата).

Рецептор тиреотропного гормона (рТТГ), главный аутоантиген при БГ, представляет собой сопряженную с G-белком молекулу с крупным экстрацеллюлярным доменом. Именно ему отводится ключевая роль в патогенезе ПМ. В пользу данной теории говорит высокий титр АТ-рТТГ в крови практически у всех пациентов с ПМ, в том числе и на фоне эутиреоза [3]. У пациентов с тиреоидной дермопатией (но не у здоровых лиц) на фибробластах кожи претибиальной области присутствуют экстрацеллюлярные участки рецептора ТТГ [4, 5]. Тем не менее имеются данные о наличии рТТГ в коже плеча, ягодиц и крайней плоти у здоровых людей [6].

Не так давно внимание ученых сместилось с рТТГ на рецептор ИФР-1 как главный аутоантиген в развитии экстра tireоидных проявлений БГ [7]. Фибробласты ретробульбарной клетчатки содержат повышенное количество рецепторов рИФР-1, коррелирующее с активностью эндокринной офтальмопатии [8]. На клеточных культурах было показано, что стимуляция фибробластов ИФР-1 значительно увеличивает секрецию ими гиалуроновой кислоты. АТ к рецептору ИФР-1 в настоящий момент не обнаружены [9].

Так как ни ТТГ, ни моноклональные антитела М22 не активируют фосфорилирование рецептора ИФР-1, предполагается, что за это отвечает взаимодействие двух рецепторов. В частности, при стимуляции фибробластов, полученных от пациентов с эндокринной офтальмопатией, низкими дозами М22 рТТГ модулирует активность рИФР-1, усиливающую секрецию гиалуроновой кислоты [10] (рис. 1).

Специфическая локализация тиреоидной дермопатии, вероятнее всего, связана с механическими факторами, такими как травма и медленный лимфатический отток. Предположительно низкий лимфо-

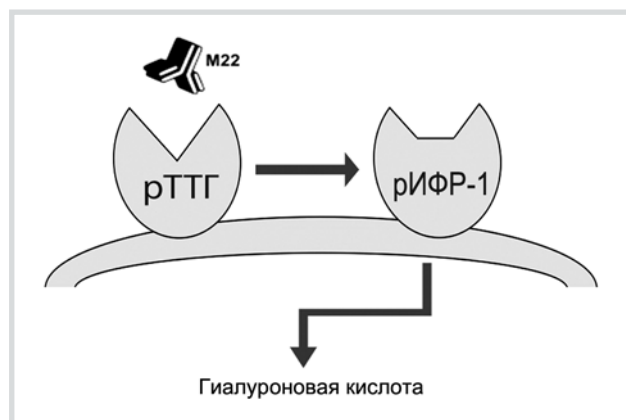


Рис. 1. Взаимодействие рецепторов ТТГ и ИФР-1.

отток увеличивает период полужизни цитокинов. Травма может провоцировать активацию фибробластов и активную продукцию ими гликозаминогликанов. Описаны случаи тиреоидной дермопатии предплечья, плеча, ладони, верхней части спины и шеи после травм соответствующих участков тела [11].

При пересадке кожи с претибиальной области микседема развивалась как в местах пересадки, так и в области голени, что также свидетельствует в пользу механической теории [12].

Теория гетерогенности фибробластов в разных областях кожи в настоящий момент рассматривается как менее обоснованная.

Курение считается высоким фактором риска как эндокринной офтальмопатии, так и ПМ [13]. Допускается, что курение усугубляет аутоиммунные процессы в тканях [14].

Распространенность, клиническая картина и особенности течения

Распространенность ПМ колеблется от 0,5–4,3% среди пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией (ЭО) легкой и средней тяжести; среди лиц с ЭО, требующей декомпрессии орбит и/или сопровождающейся нейропатией зрительного нерва, она достигает 13% [12, 15].

В типичных случаях на коже обеих голеней появляются участки лилового, желтого, коричневого цвета (рис. 2, на цв. вклейке и в разделе «Дополнительная информация»). При присоединении гиперкератоза цвет может меняться [1]. Наиболее часто встречается бляшковидная форма, характеризующаяся обширными очагами инфильтрированной эдематозной ткани. Диффузная форма характеризуется пастозностью голеней без образования ямки при надавливании. При редко встречающейся слоновости имеют место выраженный лимфостаз и узловое перерождение тканей [16]. Описаны случаи тиреоидной дермопатии предплечья, плеча, ладони, верхней части спины и шеи после предшествующей травмы, а также в местах шрамов, ожогов [11, 17–19]. Изъязвления не харак-

терны для ПМ. В редких случаях состояние сопровождается жжением и зудом [20]. ПМ чаще возникает после манифестации эндокринной офтальмопатии, в течение первых 2 лет с момента выявления гипертиреоза, однако описаны случаи появления ПМ спустя многие годы после дебюта БГ [21].

Диагностика претибиальной микседемы

Диагностика ПМ, как правило, не вызывает затруднений. При сочетании ПМ с ЭО титры АТ-рТТГ значимо выше, чем в отсутствие этих проявлений БГ [22]. Отсутствие АТ-рТТГ в сыворотке крови делает диагноз ПМ маловероятным [16]. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении аутоиммунного процесса у лиц с дерматологическими экстра-тиреоидными проявлениями БГ, ввиду чего ПМ может служить сигналом к более активному выявлению и лечению ЭО. В сомнительных случаях для подтверждения диагноза выполняется биопсия кожи.

При окраске гематоксилином и эозином видна фрагментация коллагеновых волокон (**рис. 3, на цв. вклейке** и в разделе «Дополнительная информация»), между пучками которых при окраске альциановым синим и шифф-йодной кислотой можно обнаружить скопления муцина. Примечательно, что коллагеновые волокна сосочкового слоя дермы сохраняют нормальную структуру.

Поскольку тяжелая форма ПМ с трудом поддается терапии, крайне важно выявление симптомов на начальной стадии. Все пациенты с БГ, в особенности с ЭО, должны быть тщательно осмотрены на предмет ПМ.

Более чем у $1/2$ пациентов с легкой формой ПМ развивается полная или частичная ремиссия. Таким образом, раннее выявление признаков ПМ является принципиальным для предотвращения тяжелой лимфатической обструкции.

Предполагается существование субклинической стадии ПМ, выявление которой имеет важнейшее значение для ранней инициации терапии. J. Wortsman [23] обнаружил плотные отложения муцина в сосочковом слое дермы у пациентов с БГ и ЭО без клинических признаков тиреоидной дермопатии. Автор сделал вывод, что отложение мукополисахаридов — распространенное явление при БГ, а ПМ — клиническое проявление поздних стадий патологического процесса.

S. Shih и соавт. [24] с помощью цифрового инфракрасного тепловизора выявили очаговое снижение температуры в области поражения у пациентов с ПМ и в 65% случаев среди пациентов с БГ без явных признаков тиреоидной дермопатии. Авторы объясняют подобные изменения скоплением гликозаминогликанов, нарушающих теплопередачу от крупных артерий к поверхности кожи. Также были выделены ультразвуковые признаки ПМ — гипоэхогенность, утолщение эпидермиса и дермы, нечеткая граница

между дермой и подкожной клетчаткой. Значимые различия ультразвуковых показателей у лиц с БГ без ПМ и здоровых людей отсутствовали, что авторы связывают с малой выборкой здоровых лиц.

Лечение

В связи с относительной редкостью ПМ крупные рандомизированные исследования с оценкой различных методов лечения этого состояния отсутствуют. Лечение ПМ в первую очередь должно быть направлено на достижение эутиреоза. Предполагается, что как гипер-, так и гипотиреоз, возникший вследствие консервативного или радикального лечения БГ, провоцируют возникновение или усугубляют течение ПМ [25, 26].

В качестве превентивной меры может служить тотальная абляция щитовидной железы (как способ элиминации АТ-рТТГ), однако данные на этот счет весьма противоречивы.

Местное применение глюкокортикоидных препаратов, таких как клобетазол пропионат, триамциалона ацетонид, достаточно эффективно, если лечение было начато в течение первых нескольких месяцев от возникновения ПМ [27, 28]. При узловой и бляшечковидной формах ПМ инъекции кортикостероидов в пораженную область дают выраженный положительный эффект вплоть до полной ремиссии [29, 30].

S. Lan и соавт. [31] провели рандомизированное исследование по изучению различных схем лечения претибиальной микседемы инъекциями триамциалона ацетонида. Наиболее эффективным оказалось местное введение раствора триамциалона ацетонида 1 раз в 7 дней. Данные о преимуществе системного применения кортикостероидов при тяжелых формах ПМ отсутствуют. При выраженном лимфостазе можно рекомендовать декомпрессионную физиотерапию [32].

Недавно появились отдельные сообщения о положительном эффекте хирургического удаления пораженных очагов [33]. Поскольку ранее неоднократно были описаны случаи рецидива ПМ в области послеоперационных рубцов и механической травмы, применение хирургического метода лечения не может быть рекомендовано. Сообщалось об успешном применении плазмафереза [34, 35] и аналогов соматостатина [36–38] при ПМ.

Более глубокое понимание патогенеза экстра-тиреоидных проявлений БГ должно обеспечить возможность более таргетной и совершенной терапии ПМ. К препаратам-кандидатам относятся ритуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы, блокаторы рецепторов ТТГ и ИФР-1 [39].

Заключение

Данные о патогенезе ПМ весьма неоднозначны, а клинические рекомендации по ведению пациентов

с этим состоянием отсутствуют. Предполагается, что для манифестации ПМ необходима длительная и интенсивная аутоиммунная агрессия. Роль АТ-рТТГ и АТ-рИФР-1 в патогенезе ПМ исследована недостаточно.

Вероятнее всего, главными триггерами ПМ являются травма и нарушенный лимфоотток в области нижних конечностей. При типичном течении ПМ локализуется на латеральной поверхности обеих голеней и бывает представлена диффузной, опухолевой, бляшковидной или слоновой формами. Описаны также случаи развития тиреоидной дермопатии предплечья, плеча, ладони, верхней части спины и шеи после травмы, а также в местах шрамов и ожогов. ПМ чаще возникает после манифестации эндокринной офтальмопатии, в течение первых 2 лет с момента выявления гипертиреоза. Ранняя диагностика ПМ в настоящий момент сводится к регулярному профилактическому осмотру претибиальной области. Диагностическая биопсия показана лишь в сомнительных случаях. Наличие субклинической стадии ПМ требует подтверждения. Поддержание эутиреоза, отказ от курения, избегание травмы и ношения тесной обуви, нарушающей нормальный лимфоотток, могут снижать риск возникновения ПМ у пациентов с БГ. Из-за относительной редкости ПМ крупные рандомизированные исследования с оценкой различных методов лечения этого состояния отсутствуют.

Легкая форма в ряде случаев может регрессировать без какой-либо терапии, однако способна переходить в более тяжелую. Учитывая более благоприятный исход при раннем начале терапии, рекомендуется начинать лечение при выявлении первых признаков ПМ.

В ряде публикаций отмечен положительный эффект применения глюкокортикостероидов (ГКС) под окклюзионной повязкой при легкой и средней сте-

пени ПМ; при более тяжелых формах эффективны инъекции ГКС и аналогов соматостатина в очаг поражения. Хирургическое удаление пораженных очагов в настоящее время не рекомендуется ввиду частого рецидивирования ПМ в области послеоперационных рубцов.

Дальнейшее изучение этиопатогенеза, выявление предикторов и факторов риска ПМ, а также разработка методов ранней диагностики помогут снизить риск возникновения ПМ и развития ее тяжелых форм.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы к статье

Рис. 2. Бляшковидная и диффузная формы претибиальной микседемы. Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет:

<https://doi.org/10.14341/probl9848-3125>



Рис. 3. Гистологическая картина претибиальной микседемы.

а – окраска гематоксилином и эозином, ×100;

б – окраска гематоксилином и эозином, ×200.

Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет:

<https://doi.org/10.14341/probl9848-3126>



Источник финансирования: работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациентов: пациенты дали авторам письменное разрешение на использование своих медицинских данных и изображений для публикации в журнале «Проблемы эндокринологии».

Участие авторов: сбор, анализ данных литературы, написание статьи, подготовка графических материалов – Сабанова Е.А.; редактирование статьи – Фадеев В.В., Львов А.Н., Потекаев Н.Н.; все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):553-565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.001>
2. Schwartz KM, Ahmed DDF, Ahmed I, Fatourech V. Development of localized myxedema in a skin graft. *Int J Dermatol.* 2002; 41(7):401-403. doi: https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01535_3.x
3. Morris JC, Hay ID, Nelson RE, Jiang N-S. Clinical utility of thyrotropin-receptor antibody assays: comparison of radioreceptor and bioassay methods. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(7):707-717. doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)65533-5](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65533-5)
4. Chang T-C, Wu S-L, Hsiao Y-L, et al. TSH and TSH-receptor antibody-binding sites in fibroblasts of pretibial myxedema are related to the extracellular domain of entire TSH-receptor. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;71(1):113-120. doi: <https://doi.org/10.1006/clin.1994.1059>
5. Stadlmayr W, Spitzweg C, Bichlmair AM, Heufelder AE. TSH-receptor transcripts and TSH-receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid.* 1997;7(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.3>
6. Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, et al. TSH-receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):93-101. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.180>
7. Smith TJ. Is IGF-1-receptor a target for autoantibody generation in graves' disease? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):515-518. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1004>
8. Matos K, Manso PG, Marback E, et al. Protein expression of VEGF, IGF-1 and FGF in retroocular connective tissues and clinical correlation in graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(4):486-492. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492008000400004>

9. Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TH and IGF-1-receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):1071-1077. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3566>
10. Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in graves' ophthalmopathy pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2340-2347. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1315>
11. Davies TF. Trauma and pressure explain the clinical presentation of the graves' disease triad. *Thyroid.* 2000;10(8):629-630. doi: <https://doi.org/10.1089/10507250050137680>
12. Missner SC, Ramsay EW, Houck HE, Kauffman CL. Graves' disease presenting as localized myxedema in a thigh donor graft site. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(5):846-849. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(98\)70363-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70363-9)
13. Fatourechi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourechi GZ, et al. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2003;13(12):1141-1144. doi: <https://doi.org/10.089/0507250360731541>
14. Hofbauer LC, Muhlberg T, Konig A, et al. Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2244-2247. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4068>
15. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in olmsted county, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1994;92:477-588.
16. Fatourechi V. Medical management of extrathyroidal manifestation of graves disease. *Endocr Pract.* 2014;20(12):1333-1344. doi: <https://doi.org/10.4158/ep14281.ra>
17. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):438-446. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8220>
18. Rice SA, Peden NR, Mcglynn S, Morton C. Atypical presentation of infiltrative thyroid dermopathy. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):56-58. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03109.x>
19. Noppakun N. Unusual Locations Of Localized Myxedema In Graves' Disease. *Arch Dermatol.* 1986;122(1):85. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.1986.01660130089033>
20. Lohiya S, Lohiya V, Stahl EJ. Pretibial myxedema without ophthalmopathy: an initial presentation of graves' disease. *Am J Med Sci.* 2013;346(1):73-75. doi: <https://doi.org/10.097/Maj.06013e318288a6fa>
21. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(5):295-309. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200506050-00003>
22. Georgala S, Katoulis A, Georgala C, et al. Pretibial myxedema as the initial manifestation of graves' disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):380-383. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00567.x>
23. Wortsman J. Preradial myxedema in thyroid disease. *Arch Dermatol.* 1981;117(10):635-638. doi: <https://doi.org/10.1001/archderm.117.10.635>
24. Shih SR, Lin MS, Li HY, et al. Observing pretibial myxedema in patients with graves' disease using digital infrared thermal imaging and high-resolution ultrasonography: for better records, early detection, and further investigation. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):605-611. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-1095>
25. Bartalena L. Prevention of graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):371-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.09.004>
26. Elston DM. Stasis mucinosis. *J Cutan Pathol.* 2010;37(9):1024-1024. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01537.x>
27. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(1):69-71.
28. Takasu N, Higa H, Kinjou Y. Treatment of pretibial myxedema (PTM) with topical steroid ointment application with sealing cover (steroid occlusive dressing technique: steroid ODT) in graves' patients. *Intern Med.* 2010;49(7):665-669. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2617>
29. Senel E, Gulec AT. Euthyroid pretibial myxedema and EMO syndrome. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2009;18(1):21-23.
30. Nakagawa M, Sugihara K, Endoh H, et al. A case of pretibial myxedema. *Hifu No Kagaku.* 2002;1(3):176-179. doi: <https://doi.org/10.11340/skinresearch2002.1.176>
31. Lan C, Li C, Chen W, et al. A randomized controlled trial of intralesional glucocorticoid for treating pretibial myxedema. *J Clin Med Res.* 2015;7(11):862-872. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2303w>
32. Susser WS, Heermans AG, Chapman MS, Baughman RD. Elephantiasic pretibial myxedema: a novel treatment for an uncommon disorder. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(5):723-726. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.119655>
33. Shaw SJ, Kamdar V, Bughi S. Elephantiasic form of severe pseudotumorous pretibial myxedema. *Endocrinologist.* 2000;10(6):433-436. doi: <https://doi.org/10.1097/00019616-200010060-00011>
34. Kuzuya N, Degroot LJ. Effect of plasmapheresis and steroid treatment on thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in a patient with exophthalmos and a patient with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest.* 1982;5(6):373-378. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03350535>
35. Noppen M, Velkeniers B, Steenssens L, Vanhaelst L. Beneficial effects of plasmapheresis followed by immunosuppressive therapy in pretibial myxedema. *Acta Clin Belg.* 2016;43(5):381-383. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.1988.11717961>
36. Shinohara M, Hamasaki Y, Katayama I. Refractory pretibial myxedema with response to intralesional insulin-like growth factor 1 antagonist (octreotide): downregulation of hyaluronic acid production by the lesional fibroblasts. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):1083-1086. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03850.x>
37. Rotman-Pikielny P, Brucker-Davis F, Turner MI, et al. Lack of effect of long-term octreotide therapy in severe thyroid-associated dermopathy. *Thyroid.* 2003;13(5):465-470. doi: <https://doi.org/10.1089/105072503322021124>
38. Felton J, Derrick EK, Price ML. Successful combined surgical and octreotide treatment of severe pretibial myxedema reviewed after 9 years. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):825-826. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05236.x>
39. Bartalena L. Commentary: rituximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab – are biologics the future for graves' orbitopathy? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(5):420-423. doi: <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000221>

Рукопись получена: 11.09.18

Одобрена к публикации: 17.01.19

Опубликована online: 22.01.19

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Сабанова Екатерина Артуровна** [Ekaterina A. Sabanova, MD]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 1 [address: 1 Pogodinskaya street, Moscow, 119435, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-9795>; eLibrary SPIN: 4698-2260; e-mail: ekaterina.sabanova@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор [Nikolai N. Potekaev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9331-7714>; eLibrary SPIN: 8862-5688; e-mail: mcdik-f2@zdrav.mos.ru

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., профессор [Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>; eLibrary SPIN: 1053-3290; e-mail: alvov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сабанова Е.А., Фадеев В.В., Потекаев Н.Н., Львов А.Н. Претибиальная микседема: патогенетические особенности и клинические аспекты. // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №2. – С. 134-139. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9848>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sabanova EA, Fadeyev VV, Potekaev NN, Lvov AN. Pretibial myxedema: pathogenetic features and clinical aspects. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):134-139. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9848>