

КСАНТОМАТОЗЫ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Панкратов В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет

Кожные высыпания могут быть первыми признаками той или другой соматической болезни или нарушения обмена углеводов, липидов, аминокислот, микроэлементов. Для выяснения истинной природы кожных высыпаний требуется проведение углубленного клинического, инструментального и лабораторного обследования пациента. Именно такой подход позволяет выявить связь между появившимися высыпаниями на коже и/или слизистых оболочках и незаметно развивающейся соматической болезнью, нарушением того или другого обмена и назначить необходимое этиотропное и патогенетическое, а не симптоматическое лечение, а также выработать предложения по профилактике этих нарушений.

Общие сведения о дислипидемиях

Нарушения обмена липидов в организме человека сегодня чаще определяются термином «дислипидемии» (ДЛП). Этот термин включает в себя как самостоятельные заболевания, так и состояния, связанные с количественными и качественными нарушениями состава липидов и липопротеидов (ЛП) в крови [1]. К основным липидам плазмы крови относят фосфолипиды, триглицериды, неэстерифицированные жирные кислоты, свободный и эстерифицированный холестерин. Все они находятся в плазме крови в связанной с белками форме, образуя следующие классы липопротеидов: хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) или β -ЛП, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) или α -ЛП [1-4].

По мнению Туркиной Т.И. и Щербаковой М.Ю. (2011), у детей диагностируют как первичные (при этом имеются стабильные изменения одного или нескольких показателей липидного обмена у ребёнка при отсутствии каких-либо других заболеваний), так и вторичные ДЛП, как следствие других заболеваний (гепатита и холецистита, панкреатита, нефрита, гипотиреоза, сахарного диабета и др.) [1].

При семейной ДЛП (гиперхолестеринемии) имеют место нарушения обмена липидов и липопротеидов наследственной природы у ребёнка и ещё у 2 или более родственников [5, 6, 7]. При семейной гиперхолестеринемии (ГХС) выявляются нарушения метаболизма ЛП наследуемые по аутосомно-доминантному типу. Характерно высокое содержание в плазме

крови общего холестерина и холестерина ЛПНП. При ГХС наблюдается тенденция к развитию в молодом возрасте признаков и симптомов системного атеросклероза, а также отложение холестерина в экстравакулярных тканях в виде кожных и сухожильных ксантом, периорбитальных ксантелазм, липоидной дуги роговицы, и поражением суставов [5, 8]. ГХС может быть обусловлена мутациями разных генов, в том числе рецептора ЛПНП (*LDLR*), аполипопротеина (апо) В-100 (*APOB*), *PCSK9* (кодирующего пропротеиновую конвертазу 9-го типа). Мутации этих генов наследуются по доминантному типу и клинически проявляются как в гетеро-, так и в гомозиготной формах [6]. Если гомозиготная форма встречается редко – 1 случай на 1 миллион жителей, то гетерозиготная форма наследуется с частотой 1 случай на 500 жителей в общей популяции [7]. У гомозиготных больных ГХС концентрация холестерина ЛПНП превышает норму в 6-10 раз, достигая 15-20 ммоль/л, а уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) обычно снижен. У гетерозиготных больных уровень общего холестерина превышает норму почти в 2 раза (9-14 ммоль/л), концентрация триглицеридов не повышена, а уровень холестерина ЛПВП – снижен. У этих пациентов рано развивается ишемическая болезнь сердца [8].

В основе классической моногенной доминантной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии лежит генетический дефект – мутация одно из «главных» генов-регуляторов липидного обмена, локализованного в 19-й хромосоме и кодирующего продукцию рецепторов ЛПНП [6]. Было обнаружено, что эта мутация гетерогенна: описано более 1500 ее вариантов [5, 7]. При наличии любого из этих генов количество или качество рецепторов ЛПНП в печёночных и других клетках организма не отвечает норме, что приводит к нарушению захвата ЛПНП – главных носителей холестерина – из циркулирующей крови, и развивается ГХС.

При врожденных ДЛП нарушения липидного обмена выявляются у ребёнка с первых месяцев жизни, однако они не имеют наследственного или семейного характера, а обусловлены неблагоприятными факторами воздействующими на плод во внутриутробном периоде (хроническая гипоксия плода, токсикозы второй половины беременности, диабет матери и др.).

Приобретенные ДЛП могут развиваться у ребёнка в различные периоды жизни, чему способствуют нарушения режима питания, качества пищи, дисфункции желудочно-кишечного тракта и др. [6].

Т.Hardmeier (1979) классифицировал следующие формы нарушения обмена липидов:

1. Семейные генетически детерминированные липопротеинемии,
2. Первичные гиперлипидемии (5 типов по Фредериксону),

3. Вторичные гиперлипопротеинемии,

4. Липидозы:

- сфингомиелинозы (болезнь Нимана-Пика),
- гликоцереброзидоз (болезнь Гоше),
- сульфатидиллипидозы,
- церамидтригексидоз (болезнь Фабри или диффузная ангиокератома Фабри).

На практике дерматологи чаще имеют дело с первичными и вторичными гиперлипопротеинемиями, а также с диффузной ангиокератомой Фабри [9 -12].

В 1965 году Fredrickson L.S. и Lees R.S. предложили классификацию первичных гиперлипидемий, согласно которой должно различать 5 типов первичных гиперлипопротеинемий [13, 14]. Позже II-й тип был подразделен на IIa тип и IIб тип [1, 15]. Первичные или семейные гиперлипопротеинемии всех 5 типов – это результат генетически детерминированных нарушений обмена липопротеидов.

Первичные и вторичные гиперлипидемии (гиперлипопротеинемии)

Первичные или семейные всех 5 типов гиперлипидемии являются следствием нарушений обмена липопротеидов и по характеру биохимических нарушений они подразделяются на типы I, IIa, IIб, III, IV, V [1, 2, 4, 9, 10, 14, 15].

Гиперлипидемия I типа по Фредриксону проявляется синдромом семейной хиломикронемии, впервые описанной в 1932 г Burger и Grutz. Хиломикронемия является следствием недостаточности липопротеинлипазы или аполипопротеина C2 (Апо-C2). В плазме крови этих пациентов выявляется увеличение концентрации хиломикронов и триглицеридов, при этом в пробирке над прозрачной плазмой крови спустя 12-24 часа появляется сливкообразный слой. Коэффициент холестерин : триглицериды снижается до 0,2. Среди вторичных причин повышения хиломикронов в сыворотке крови называют сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем, а повышение уровней триглицеридов могут вызвать такие лекарственные препараты как пероральные ретиноиды, эстрогены, ингибиторы протеаз. Болезнь проявляется в раннем детском возрасте образованием множественных эруптивных ксантом на коже туловища, ягодиц, конечностей и на слизистых оболочках. У этих детей до 10-летнего возраста выявляются и другие клинические симптомы: приступы панкреатита, гепатоспленомегалия, абдоминальная колика. Синдром семейной хиломикронемии может сочетаться с атеросклерозом сосудов, но коронарные артерии поражаются редко, липемией сетчатки, а при поражении кишечника возникают приступы абдоминальной колики [1, 4, 9]. Данный

тип гиперлипидемии составляет около 1 % от всех типов регистрируемых гиперлипидемий.

Гиперлипидемия II типа по Фредриксону проявляется семейной гомозиготной или семейной гетерозиготной гиперхолестеролемией или дефектом аполипопротеина-V100.

При *IIa type* отмечается увеличение содержания в крови ЛПНП (β -липопротеидов) при нормальном количестве ЛПОНП. Уровень холестерина повышен, а содержание триглицеридов – нормальное; коэффициент ХС/ТГ равен 1,5. Плазма крови при стоянии в холодильнике в течение 24 часов остаётся прозрачной. Частота выявления IIa типа гиперлипидемии составляет 11 % [1].

При *IIb type* наблюдается увеличение содержания в крови ЛПНП (β -липопротеидов) и ЛПОНП (пре- β -липопротеидов). В сыворотке крови при хранении сливкообразный слой не образуется. Этот тип ГЛП выявляется почти у 42 % пациентов гиперлипидемиями[1].

Гиперлипидемия II типа по Фредриксону поражает реже детей, чаще взрослых после 20 лет. Дерматовенерологи констатируют наличие у этих больных сухожильных ксантом (особенно в области пяточных сухожилий и сухожилий фаланг) или туберозных и плоских ксантом в области коленных, локтевых суставов, имеющих размеры от 2 мм до 5 см. Степень распространенности и роста ксантом связана с продолжительностью и выраженностью повышения уровня липопротеидов низкой плотности (у этих пациентов они обычно почти в 2 раза выше нормы). Нередко выявляется также помутнение хрусталика. При данном типе липидемии имеется значительный риск развития коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда [1, 4].

Гиперлипидемия III типа по Фредриксону проявляется семейной дисбеталипопротеинемией. Характерно увеличение уровня β - и пре- β - липопротеидов на фоне повышенного содержания холестерина и триглицеридов. Коэффициент ХС/ТГ равен 1,0. Плазма крови при стоянии мутная. Клинически это может проявляться плоскими ксантомами в области ладоней и пальцев кистей (желтовато-коричневые отложения липидов в коже ладонных линий), туберозными ксантомами и ксантелазмами [1, 11]. Комбинация узловой и папулёзной ксантом нередко сочетается с атеросклерозом коронарных сосудов и нарушениями обмена глюкозы, ожирением. Могут наблюдаться диабет, жировая дистрофия печени, гиперурикемия [1, 4, 9, 13]. Преобладают пациенты в возрасте старше 30 лет, частота выявления III типа ГЛП среди всех типов ГЛП достигает 8 % [1, 10].

Гиперлипидемия IV типа по Фредриксону (гипер-пре- β -липопротеидемия, индуцированная углеводами липемия) характеризуется избыточной продукцией

липопротеидов очень низкой плотности и является одной из наиболее распространенных. У пациентов выявляют повышенное содержание пре- β -липопротеидов при нормальном или уменьшенном содержании β -липопротеидов и при отсутствии хиломикрон. Плазма крови прозрачная или мутная, но не образует сливкообразного слоя [1]. Коэффициент ХС/ТГ меньше 1,0, поскольку в сыворотке крови повышено содержание триглицеридов. При этом заболевании ксантомы не являются типичным признаком, но у ряда пациентов встречаются эруптивные, реже туберозные ксантомы. Главной причиной их появления является употребление пищи, богатой глюкозой, что ведёт к увеличению содержания холестерина и триглицеридов, т.е. речь здесь идёт о семейной гипертриглицеридемии. У больных нередко выявляется увеличение печени, сахарный диабет. Основной контингент – лица после 30 лет.

Тип V гиперлипидемии практически является комбинацией I и IV типов, так как у больных выявляется хиломикронемия комбинированная с эндогенной гипертриглицеридемией. У этих пациентов старше 30-35 лет имеет место двойной дефект в метаболизме триглицеридов: избыточная продукция ЛПОНП и нарушение липолиза богатых триглицеридами липопротеинов. Значительно повышен уровень триглицеридов, холестерин – умеренно, коэффициент ХС/ТГ равен 0,2-0,6. Клинически можно наблюдать эруптивные ксантомы без изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Удельный вес V типа ГЛП – 6-7 % [1, 4, 13].

Ксантомы могут быть проявлением и **вторичных гиперлипопротеинемий**, которые встречаются у пациентов с сахарным диабетом, панкреатитом, красной волчанкой, лимфомой, микседемой, нефротическим синдромом, при уремии без нефроза и при некоторых других состояниях.

Имеются также ксантоматозы без повышения уровней сывороточных липидов. Так, при фитостеролемии (ситостеролемии), которое является аутосомно-рецессивным заболеванием, имеет место накопление растительных стеролов (β -ситостеролов) в сыворотке крови. (21). В основе данного заболевания лежит молекулярный дефект в трансмембранных транспортёрах аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (АСК), кодируемой генами ABCG5 и ABCG8 (22), что приводит к накоплению в клетках холестерина и растительных стеролов. Клинически это проявляется на коже сухожильными или туберозными ксантомами, а в сыворотке крови отмечается повышенное содержание ситостеролов на фоне отсутствия выраженной гиперхолестеролемии.

Ведущими моментами лечения этих пациентов являются:

- ограничение приёма с пищей холестерина и растительных стеролов;

- назначение препарата «Эзитимиб», который блокирует кишечное всасывание холестерина и растительных стеролов.

При обструкции или гипоплазии билиарного тракта наблюдается накопление холестерина в сыворотке крови. Основными причинами такого состояния выступают первичный билиарный цирроз и вторичная обструкция желчевыводящего тракта. У детей к повышенному уровню сывороточного холестерина приводит синдром Алажиля – наследственная гипоплазия желчевыводящих путей.

Клинически длительная гиперхолестеролемиа приводит к появлению плоских ксантом (бежево-оранжевые бляшки на туловище, ладонях и стопах) или ксантелазм, реже – туберозных ксантом. Одновременно может наблюдаться желтуха, гиперпигментация кожи, кожный зуд.

Лечение базируется на устранении причин билиарной обструкции. При синдроме Алажиля в случае раннего развития цирроза печени показана трансплантация печени.

При различных диспротеинемиях, вызванных множественной миеломой, криоглобулинемией, лейкоемией, лимфомой, ревматоидным артритом, эозинофильным грануломатозом могут наблюдаться плоские ксантомы на веках, шее, на туловище. (33)

Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек

Впервые ксантоматоз кожи был описан в 1835 году P.F.Rayer [9]. Было отмечено, что при данном заболевании происходит отложение липидов в коже, что является следствием гиперлипидемии при общем нарушении обмена липидов. W.F.Smith в 1869 году впервые предложил называть эти очаговые отложения триглицеридов и холестерина в коже и некоторых тканях «ксантомами» или «липидными фибромами» [10]. При гистологическом исследовании биоптатов ксантом выявляются ксантомные клетки, представляющие собой одно- или многоядерные фагоциты с пенистой цитоплазмой, содержащей жировые включения.

Ксантоматоз кожи может проявляться как локальными, так и генерализованными ксантомами. Клинически различают несколько видов ксантом [10, 11].

Плоские ксантомы. Чаще всего речь идет о простой ксантоме век или ксантелазмах, которые чаще развиваются у женщин пожилого и среднего возраста, страдающих заболеваниями печени. Следует помнить, что не всегда ксантелазмы возникают при гиперлипидемиях, около 50 % пациентов с ксантелазмами имеют нормальный уровень сывороточных липидов. Ксантелазмы - это плоские, желтые, слегка возвышающиеся над уровнем кожи век четко отграниченные бляшки с гладкой или слегка морщинистой поверхностью. Величина их колеблется от нескольких миллиметров до 3-5

см и более. К плоским ксантомам относятся также полосатые ладонные ксантомы и интертригинозные ксантомы. При гистологическом исследовании биоптата обнаруживается обилие пенистых клеток (пенистые клетки – это макрофаги, содержащие липиды), располагающихся диффузно или в виде тяжей, а также имеются гистиоциты, лимфоциты, обилие капилляров.

Эруптивные ксантомы клинически представлены красновато-желтоватыми папулами плоской или полушаровидной формы, величиной 3-7 мм, с венчиком лёгкой эритемы. Они появляются внезапно и располагаются по типу зёрен. Излюбленная локализация – разгибательные поверхности конечностей, локти, колени, ягодицы, но могут рассеяться по всему кожному покрову. Появлению эруптивных ксантом могут способствовать оральные контрацептивы. Отдельные больные жалуются на кожный зуд [10, 16]. Гистологически обнаруживают скопления ксантомных клеток, гистиоцитов, нейтрофильных лейкоцитов.

Туберозные или узловатые ксантомы представляют собой безболезненные опухолевидные узловатые образования полушаровидной формы, плотноватой консистенции, желтоватого или коричневатого цвета, различных размеров. Излюбленная локализация – область ягодиц, разгибательные поверхности локтей, коленей, суставов пальцев. Гистологически туберозная ксантома содержит большое количество ксантомных клеток, располагающихся диффузно или в виде очаговых скоплений, и обилие мелких сосудов, молекулы холестерина.

Сухожильные ксантомы. В области сухожилий (чаще ахилловых) и разгибателей пальцев кисти обнаруживаются плотные безболезненные подкожные узлы, располагающиеся в фасциях, связках, ахилловых сухожилиях или сухожилиях разгибателей ладоней, коленей, локтей. Гистологически выявляются пенистые клетки перисухожильного расположения, перемежающиеся с клетками воспалительного инфильтрата [10, 17].

Диссеминированная ксантома (син.; ксантоматоз кожно-слизистый Монтгомери). Диссеминированная ксантома (ДК) в настоящее время рассматривается как сравнительно редкая доброкачественная нормолипидная форма нелангергансо-клеточного гистиоцитоза, поражающая кожу и слизистые оболочки, у каждого третьего пациента сопровождающаяся несхарным диабетом [18]. Вначале в подмышечных областях, затем в других складках кожи появляются узелковые и узловатые высыпания с желтоватым оттенком. В разгар болезни чаще наблюдается обилие узелков 3-10 мм в диаметре, плотной консистенции, оранжевого или красновато-коричневого цвета (в дальнейшем они приобретают желтоватый оттенок), которые симметрично располагаются

на лице, веках, в складках кожи туловища, на сгибательной поверхности больших суставов. Они сливаются, образуя мягкие бляшки. Приблизительно в 50 % случаев ксантоматозные образования выявляются на слизистых оболочках полости рта, гортани, на конъюнктиве, склере и роговой оболочке глаз. Гистологически в дерме имеется множество сосудов, пенистых клеток, нафаршированных липидами, в сочетании с гистиоцитами, лимфоидными клетками, эозинофилами, нередко выявляются гигантские клетки Тугона. Диссеминированная ксантома может сопровождаться множественной миеломой или макроглобулинемией Вальдерстрема [19, 20, 21]. Выделяют клиническую форма ДК с самоизлечением и персистирующую форму, как наиболее частую; прогрессирующая форма – самая редкая [19].

Ювенильная ксантогранулёма (син: ксантома ювенильная пятнисто-папулёзная, гистиоцитоз доброкачественный эруптивный). Ювенильная ксантогранулёма (ЮКГ)– это доброкачественное, самостоятельно излечивающееся заболевание, характеризующееся появлением бессимптомных желтоватых папулонодулярных образований на коже и других органах при отсутствии метаболических нарушений [18]. ЮКГ бывают врожденными или они появляются в первые месяцы жизни ребёнка. Встречаются как единичные ксантогранулёмы, так и множественные. Выделяют папулёзную и узловатую формы ЮКГ. При папулёзной форме ЮКГ имеются плотные, полушаровидные образования с гладкой поверхностью на коже лица, волосистой части головы, верхней половины туловища. Размеры их от 2 до 12 мм, слияние узелков в бляшки не характерно. Сыпь появляется приступообразно, существует длительное время, разрешается без лечения в течение нескольких месяцев или лет, оставляя после себя гиперпигментированные участки легкой атрофии кожи [10, 20]. Сообщается о развитии ЮКГ у мальчика 3 лет спустя 1,5 года после лечения лангергансклеточного гистиоцитоза [21].

Узловатая форма ЮКГ встречается редко и представлена одним ли несколькими округлыми узлами до 2 см в диаметре, нередко с телеангиэктазиями на поверхности. Наряду с поражением кожи при ЮКГ возможно одностороннее поражение глаз, иногда приводящее к кровоизлияниям и глаукоме. У больных с ЮКГ описаны системные поражения с костной, суставной, гепато-лиенальной, нервной и глазной симптоматикой [10, 18, 20].

Гистологически при папулёзной ЮКГ выявляется гранулематозное воспаление с наличием пенистых ксантомных клеток, в воспалительном инфильтрате обнаруживаются гигантские клетки типа инородных тел и гигантские клетки Тугона главным образом в поверхностном слое дермы на границе инфильтрата. При электронной микроскопии

гигантские клетки Тугона выглядят очень крупными и иногда содержат более 10 ядер, митохондрии и лизосомы преобладают в центре, а по периферии – липиды [18].

Отдельного внимания заслуживает **бородавчатая (веррукозная) ксантома (ВК)**. Бородавчатая ксантома слизистой полости рта была впервые описана в 1971 году Shafer как редко встречающееся доброкачественное поражение слизистой оболочки полости рта у взрослого человека [22]. Она проявляется мелкими белыми или желтоватыми верруциформными папулами или единичными бляшками с бородавчатой или папилломатозной поверхностью на десне, языке или твердом нёбе. Гистологически выявляются ворсинчатые разрастания с пенистыми, нагруженными липидами макрофагами. Веррукозные ксантомы на слизистой полости рта чаще встречаются у курящих людей. Описаны веррукозные ксантомы на коже полового члена и вульвы [4, 22-29]. Экстраоральная локализация бородавчатых ксантом представляет определенные сложности в диагностике. Имеется сообщение, что до 2011 года в мировой литературе было описано лишь 17 случаев веррукозной ксантомы пениса. Клинически веррукозные ксантомы головки полового члена или вульвы представляли собой асимптомные, желтовато-оранжевые веррукозные бляшки. Клинически, по данным литературы, диагноз ВК при первом обращении был заподозрен лишь в 20-30 % случаев; остальные выставленные диагнозы звучали как кондиломы, бородавчатый предрак или *squamous cell carcinoma* [28, 29].

Диагностика ксантом кожи и слизистых оболочек основана на клинических проявлениях, материалах исследования липидограммы, гистологических результатах биопсии, с учётом данных анамнеза.

Дифференциальная диагностика.

Ксантелазму необходимо отличать от гиперплазии сальных желез и сириномы (*сиринома* - доброкачественная опухоль периорбитальной области, век, болеют преимущественно женщины, клинически имеется множество симметрично расположенных папулёзных элементов округлой формы 2-5 мм диаметром желтовато-коричневой окраски, плотных, слегка возвышающихся над поверхностью кожи; решающее слово за результатами биопсии: кистозно расширенные выводные протоки потовых желез, а также тяжи из мелких темноокрашенных клеток, часть из которых связана с кистами, образуя патогномичные «хвостики» сириномы).

Плоские ксантомы отличают от амилоидоза первичного кожного пятнистого или папулёзного и эластической псевдоксантомы. *Первичный местный узелковый амилоидоз кожи* проявляется появлением полупрозрачных, симметрично и тесно расположенных полушаровидных, блестящих, сильно зудящих узелков на коже голени; из-за расчёсов

нередко формируются участки лихенификации. *Пятнистый амилоидоз кожи* чаще выявляется в межлопаточной области, вдоль позвоночника, на нижних конечностях и представлен гиперпигментированными, серовато-коричневыми, зудящими пятнами овальной формы с чёткими границами. При гистологическом исследовании элементов узелкового и пятнистого амилоидоза амилоид обнаруживается в сосочковом слое дермы.

Эластическая псевдоксантома является заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором нарушено образование эластических волокон соединительной ткани. Имеются симптомы поражения кожи (в пубертатном возрасте, иногда и раньше, появляются мелкие желтоватые папулы, реже бляшки, в области шеи, подмышечных, локтевых, паховых и подколенных складок, наблюдается повышенная растяжимость кожи), глаз (отслойка сетчатки, кровоизлияния на глазном дне) и сердечно-сосудистой системы (аритмии, инфаркты, аневризмы аорты или почечной артерии).

Эруптивные ксантомы следует дифференцировать с саркоидозом и диссеминированной ксантомой.

Туберкулёзные и сухожильные ксантомы дифференцируют с кистами, липомами, нейрофибромами, подагрическими тофусами. *Подагрические тофусы* встречаются при хронической стадии подагры и представляют собой множественные, желтоватые или синюшно-розовые, безболезненные узелки на ушных раковинах, веках, крыльях носа, вокруг межфаланговых суставов, величиной до 5 мм, чаще твердой консистенции (как камень). Отдельные тофусы могут вскрываться, образовавшиеся язвы отделяют гипсообразную массу (крошащиеся массы кристаллов мочевой кислоты). Гистологически обнаруживают аморфные или пучкообразно расположенные игольчатые кристаллы биурата натрия, окружённые грануляционной тканью.

Диссеминированную ксантому дифференцируют с туберозной и папулёзной ксантомой, с хроническим диссеминированным лангергансоклеточным гистиоцитозом.

Ювенильную ксантогранулёму следует отличать от папулёзного мастоцитоза, солитарной узловой мастоцитомы, папулёзной и туберозной ксантом.

Солитарная узловая мастоцитома встречается только у детей, существует с рождения или появляется в первые месяцы жизни. Клинически она представляет собой небольшое опухолевидное образование на коже туловища или конечностей, при трении поверхности которого отмечается положительный феномен Унны, возможно образование пузыря.

Лечение ксантоматозов.

Лечение больных первичными гиперлипидемиями и семейной гиперхолестеринемией с ксантоматозными высыпаниями должно проводиться терапевтами,

чаще с участием дерматовенерологов. Пациентам с первичными гиперлипидемиями проводится патогенетическая коррекция метаболических сдвигов, при вторичных ДЛП терапия должна быть направлена на устранение причин основного заболевания с проведением наружной, чаще симптоматической терапии [1, 4, 5, 7, 9, 30-32].

Больным с ДЛП первичной рекомендуется изменение образа жизни с достаточной физической активностью, рациональной диетотерапией направленной на поддержание здоровой массы тела, ограничением потребления алкоголя, отказом от употребления табачных изделий. Для достижения снижения уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови разгрузочная диета предполагает низкое содержание в пище жиров в целом, употребление растительных масел, богатых линолевой кислотой, ограничение употребления яичного желтка (в 1 яичном желтке содержится до 270 мг холестерина). Рекомендуется пища, богатая клетчаткой (для связывания жиров в кишечнике), рыбные блюда (в рыбе много омега-3-жирных кислот). Рекомендуется также ограничение употребления сахара и прием пищи малыми порциями 5-6 раз в день, особенно у детей и взрослых с ожирением [30-32].

Медикаментозное лечение при гиперхолестеринемии с симптомами ИБС проводится на фоне диетотерапии с включением ингибиторов синтеза холестерина, фибратов, ионообменных смол. При гипертриглицеридемии, низком уровне ЛПВП, выраженных симптомах ИБС и при наличии других факторов риска показано лечение фибратами, препаратами никотиновой кислоты, назначают также рыбий жир из печени трески. Использование статинов в комбинации с фибратами, особенно фенофибратом, безафибратом или ципрофибратом, вызывает значительно более выраженное снижение уровня Х-ЛПНП и ТГ, а также более выраженное повышение уровня Х-ЛПВП, чем использование любого из этих препаратов в режиме монотерапии [33]. В настоящее время никотиновая кислота является наиболее эффективным лекарственным препаратом, повышающим уровень холестерина ЛПВП (дозозависимо повышая уровень Х-ЛПВП ~ на 25 % и снижая уровень Х-ЛПНП на 15-18 % и ТГ на 20-40 % при использовании ее в дозе 2 г/день) [34]. Тройная схема терапии с использованием никотиновой кислоты, симвастатина и эзетимиба обеспечивает более выраженное снижение уровня Х-ЛПНП и повышение уровня Х-ЛПВП, чем использование любого из этих препаратов в отдельности или применение комбинации статинов и эзетимиба [35].

Лечение ксантелазм и плоских ксантом должно проводиться с включением разгрузочной диеты без животных жиров, применением средств с гиполипидемическим действием с целью нормализации липидного обмена (холестерамин, клофибрат (миксклерон), пробуктол, никотиновая кислота, статинов (аторвастатин, праввастатин и

др.) [1, 10, 30, 36]. При отсутствии гиперлиппротеинемии отдельные ксантелазмы и плоские ксантомы удаляют с помощью диатермокоагуляции под местной анестезией, криодеструкции, иссекают хирургическим путём, с помощью лазеров абляционного типа. К сожалению эти методики травматичны и оставляют выраженные рубцовые изменения на коже [36]. Сообщается о хороших результатах удаления плоских, эруптивных, сухожильных и туберозных ксантом с помощью лазерной установки на парах меди Яхрома-Мед (лазер на парах меди – это термический «сосудистый» лазер постоянного действия, работающий по принципу селективного фототермолиза) [1, 36]. Ксантомы папулёзные, эруптивные, бородавчатые, диссеминированные, вызывающие косметический дефект или нарушение функции поражённой части тела (например, область глаза), подлежат иссечению, или кюретажу, или электрокоагуляции, или лазерохирургии, или криодеструкции. При наличии сухожильных или туберозных ксантом, ограничивающих объём движений в суставах, показано хирургическое лечение [30].

Лечение ювенильной ксантогранулёмы обычно не проводят, высыпания самопроизвольно разрешаются на 2-6-м году жизни ребёнка, но не обязательно одновременно. У одного и того же пациента можно наблюдать высыпные элементы на разных стадиях развития. На месте разрешившихся элементов ЮКГ на волосистой части головы возможна очаговая алопеция. При необходимости отдельные ЮКГ, особенно в области века или угла глаза, нередко подвергаются иссечению [18, 21, 30, 37].

Литература

1. Туркина Т.И. Особенности дислипидемий у детей /Т.И.Туркина, М.Ю.Щербакова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2011:7(1). – С.65-69.
2. Климов А.Н. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз / А.Н.Климов, Н.Г.Никульчева // Л.: Медицина. 1984.
3. Формазюк В.Е. Сывороточные липопротеиды человека в норме и патологии / В.Е.Формазюк, А.И.Деев, Ю.А.Владимиров // Успехи биол. Химии – 1985 : 26. – С.218-245.
4. White L.E. Ксантоматозы и нарушения обмена липопротеинов / Lucile E. White // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./ Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А.Кубановой. – М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. –Т.2.- 2012. -С. 1390-1400.
5. Goldberg A.C. Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение детей и взрослых пациентов: клиническое руководство, подготовленное группой

- экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США / A.C.Goldberg , P.N.Hopkins, P.P. Toth, C.M.Ballantyne et al. – пер. с англ. // Атеросклероз и дислипидемии – 2012. - № 1. –С. 4-11.
6. Липовецкий Б.М. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге вследствие дефекта гена рецептора липопротеидов низкой плотности / Б.М.Липовецкий, М.Ю Мандельштам // Атеросклероз и дислипидемии – 2012. -№ 3 –С.59-64.
 7. Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. / В.В.Кухарчук, П.П.Малышев, А.Н.Мешков. // Кардиология. – 2009: 49 (1). – С. 76–83.
 8. Теплова Л.В. Ревматические проявления семейной гиперхолестеринемии / Л.В.Теплова, П.П.Малышев // Научно-практическая ревматология. – 2012 : 54 (5). – С. 115-118.
 9. Геллер Г. Нарушение липидного обмена. Диагностика, клиника, терапия. / Г.Геллер, М.Ганефельд, В.Яросс . –Пер. с нем. – М.:Медицина. – 1979.
 10. Ключарева С.В. Современный метод терапии ксантоматоза кожи / С.В.Ключарева // Эксперим. и клин. дерматокосметология. – 2005.- № 6. – С. 50-54.
 11. Акимов В.Г. Кожные признаки при некоторых соматических заболеваниях. // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. - № 5. – С. 83-86.
 12. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemia // J. Am. Acad. Dermatol. – 1985; 13. – P. 1-30.
 13. Каламкарян А.А. Случай множественного туберозного ксантоматоза. / А.А.Каламкарян, Г.Г.Тимошин // Вестн. дерматол. венерол.- 1977. - № 5. - С.41-44.
 14. Fredrickson D.S. , Lees R.S. // Circulation. – 1965 : 31 – P. 321-327. (цитир. по Каламкарян А.А.).
 15. Fredrickson D.S. Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidamien. In: Berg G. (Hrsg): Hyperlipidamien. Stuttgart: Georg Thieme; 1971. - S.7.
 16. Digby M. Eruptive xanthomas as a cutaneous Manifestation of Hypertriglyceridemia / Michael Digby, Roberto Belli, Timothy Megraw and Abigail Lee // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2011 January; 4(1): 44-46.
 17. Mirzanli C. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with bilateral achilles tendon xanthomata: a case report / C. Mirzanli, C.Z.Esenyel, K.Ozturk., A. Basis, Y.Imren // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. – 2013 Mar-Apr; 103(2)^ 152-155.
 18. Gelmetti C. Нелангергансоклеточный гистиоцитоз / Carlo Gelmetti, Ruggero Caputo // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./ Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад.

- А.А.Кубановой. – М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. –Т.2.- 2012. -С. 1555-1565.
19. Alexander A.S. et al. Xanthoma disseminatum : A case report and literature review. // Brit. J. Radiol. -2005 : 78. – p.153-158.
 20. Суколин Г.И. Клиническая дерматология: краткий справочник по диагностике и лечению дерматозов. –СПб : «Гарт-Курсив», 1997.- С.157-159.
 21. Strehl J.D. Juvenile xanthogranuloma developing after treatment of Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. / Johanna D.Strehl, Klaus-Daniel Stachel, Arndt Hartmann and Abbas Agaimy // Int. J. Clin. Exp. Pathol. -2012; 5(7) : 720-725.
 22. Shafer WG. Verruciform xanthoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1971;31:784–9.
 23. Joshi R. Verruciform xanthoma: report of five cases. / R. Joshi , A. Ovhal // Indian. J. Dermatol. – 2012 Nov; 57(6) :479-482.
 24. Philipsen HP, Verruciform xanthoma: Biological profile of 282 oral lesions based on literature and survey with nine new cases from Japan./ H.P.Philipsen, P.A. Reichart, T.Takata, I.Ogawa // Oral Oncol. 2003;39:325–36.
 25. de Rosa G. Verruciform xanthoma of the vulva: cast report // Genitourin. Med. – 1989 Aug ; 65(4): 252-254.
 26. Mete O. Flat-tipe verruciform xanthoma of the tongue and its differential diagnosis. / O.Mete, E.Kurklu, B.Bilgic, H.Beka, M.Unuz // Dermatol. Online J. -2009 Sep; 15 (9):5.
 27. Kimura S. Verruciform xanthoma of the scrotum. Arch Dermatol. 1984;120:1378–9.
 28. Kukreja M. Verruciform xanthoma of the penis in a young male masquerading as squamous cell carcinoma: Case Report. / M.Kukreja, M.Kamal, R.Ray, A.A.Mannan // Gulf J.Oncolog/ - 2011 Jul: 1 (10) : 65-68.
 29. Geiss DF,. Verruciform xanthoma of the glans penis: A benign simulator of genital malignancy. / D.F.Geiss, J.Q. Del Rosso, V. Murphy // Cutis. 1993;51:369–72.
 30. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / пер. с нем.; Под редакцией А.А.Кубановой. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
 31. Ладодо К.С. Диетотерапия дислипидемий / К.С.Ладодо, Ю.А.Князев, С.Е.Лебедькова и др. // Вопр. Питания. – 1987. - № 2. – С. 20-31.
 32. Reiner Z. Руководство по лечению дислипидемий / Zeljko Reiner, Alberico L.Catapano, Gui De Backer, Ian Grayam et al.// Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - № 4. - С. 4-69.
 33. Grundy S.M., Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (theSAFARI trial). / S.M. Grundy, G.L.Vega, Z. Yuan, W.E. Battisti et al. //Am J Cardiol - 2005;95:462–468.

34. Chapman M.J. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. /M.J.Chapman, J.S. Redfern, M.E. McGovern, P. Giral. //Pharmacol Ther - 2010;126:314–345.
35. Guyton J.R. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatincoadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidaemia./J.R. Guyton, B.G. Brown, S. Fazio et al. //J. Am. Coll. Cardiol. - 2008;51:1564–1572.
36. Ключарева С.В. Опыт применения лазера на парах меди в лечении ксантоматоза кожи / С.В.Ключарева, И.В.Пономарев // Вестн. дерматол. венерол. – 2007. - № 4. – С. 52-54.
37. Романенко В.Н. Случай ювенильной ксантогранулёмы / В.Н.Романенко, Т.В.Проценко, Т.Л.Евдокимова //Вестн. дерматол. венерол. – 1987. - № 2. – С 60-61.

Панкратов В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявления дислипидемий

РЕЗЮМЕ

Ксантоматоз – термин собирательный, он объединяет группу заболеваний, при которых наблюдаются различные клинические варианты ксантом в сочетании с гиперлипопротеинемией или без нее. Проблема дислипидемий, первичных и вторичных гиперлипидемий обсуждается с точки зрения обоснования клинических проявлений ксантоматоза у этих пациентов. Дана современная характеристика отдельных клинических форм ксантом: плоских, эруптивных, туберозных, узловатых, сухожильных, дисскминированных, а также ювенильной ксантогранулемы и бородавчатых ксантом слизистых оболочек полости рта и половых органов. Обсуждаются вопросы их дифференциальной диагностики и современные терапевтические подходы.

Ключевые слова: ксантоматоз, гиперлипопротеинемии, дислипидемии, первичные и вторичные гиперлипидемии, ксантомы, диагностика, дифференциальная диагностика, общее и местное лечение.

Pankratov V.G.

Belarusian State Medical University, Minsk

Skin and Mucosal Xanthomatoses as Manifestations of Dislipidemias.

Resume

Xanthomatosis is a collective term. It is applied to the group of diseases in which different clinical variants of xanthomas (with or without hyperlipoproteinemia) are observed. The problem of dislipidemias, primary and secondary hyperlipidemias is considered from the position of substantiation of clinical manifestations of xanthomatosis in affected patients.

Modern characteristic of some clinical forms of xanthoma (eruptive, planum, tuberosa, nodosa, tendon, disseminated xanthoma, and juvenile xanthogranuloma, verruciform xanthomas of oral mucosa and genitalia) has been given.

Some issues of differential diagnosis and treatment have been discussed.

Key words: xanthomatosis, hyperlipoproteinemia, dislipidemia, primary and secondary hyperlipidemia, xanthoma, diagnosis, differential diagnosis, general and topical treatment

Литература.

1. Туркина Т.И., Щербакова М.Ю. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – т.7. - № 1. – С. 65-69.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидемии и атеросклероз. – Л.: Медицина, 1984.
3. Формазюк В.Е., Деев А.И., Владимиров Ю.А. // Успехи биол. химии. – 1985. – т. 26. – С. 218-245.
4. White L.E. Ксантоматозы и нарушения обмена липопротеинов / Lucile E. White // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./ Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А.Кубановой. – М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. –Т.2.- 2012. -С. 1390-1400.
5. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M. et al. Семейная гиперхолестеринемия: скрининг, диагностика и лечение детей и взрослых пациентов: клиническое руководство, подготовленное группой экспертов по семейной гиперхолестеринемии при Национальной липидной ассоциации США. – Пер. с англ. // Атеросклероз и дислипидемии – 2012. - № 1. –С. 4-11.
7. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. // Кардиология. – 2009. - т. 49 - № 1. – С. 76–83.
8. Теплова Л.В., Малышев П.П. // Научно-практическая ревматология.– 2012.– т. 54. - №5. – С. 115-118.
9. Геллер Г. Ганефельд М., Яросс В. Нарушение липидного обмена. Диагностика, клиника, терапия. –Пер. с нем. – М.:Медицина. – 1979.
10. Ключарева С.В. // Эксперим. и клин. дерматокосметология. – 2005.- № 6. – С. 50-54.
11. Акимов В.Г.. // Вестн. дерматол. венерол. – 2006. - № 5. – С. 83-86.
12. Parker F. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1985; -V.13. – P. 1-30.
13. Каламкарян А.А. , Тимошин Г.Г.. // Вестн. дерматол. венерол.- 1977. - № 5. - С.41-44.
14. Fredrickson D.S., Lees R.S. // Circulation. – 1965. –V.31 – P. 321-327. (цитир. по Каламкарян А.А.).
15. Fredrickson D.S. Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidamien. In: Berg G. (Hrsg): Hyperlipidamien. Stuttgart: Georg Thieme; - 1971. - S.7.
16. Digby M., Belli R., Megraw T. and Lee A. // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2011 January; - V.4. № 1. – p. 44-46.
17. Mirzanli C., Esenyel C.Z., Ozturk K., Basis A. et al. // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. – 2013 Mar-Apr. – v. 103. - № 2. – P. 152-155.

18. Gelmetti C. Нелангергансоклеточный гистиоцитоз / Carlo Gelmetti, Rugerо Caputo // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т./ Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А.Кубановой. – М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. –Т.2.- 2012.-С. 1555-1565.
19. Alexander A.S. et al. // Brit. J. Radiol. -2005 . –v. 78. – p.153-158.
20. Суколин Г.И. Клиническая дерматология: краткий справочник по диагностике и лечению дерматозов. –СПб : «Гарт-Курсив», 1997.- С.157-159.
21. Strehl J.D., Stachel K-D., Hartmann A. and Agaimy A. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. -2012; - v. 5. -№ 7. – p. 720-725.
22. Shafer WG. //Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1971. –v.31. – p. 784–9.
23. Joshi R., Ovhal A. // Indian. J. Dermatol. – 2012 Nov; -v.57. - № 6. – p. 479-482.
24. Philipsen H.P., Reichart P.A., Takata T., Ogawa I.// Oral Oncol. -2003 –v.39. –p.325–336.
25. de Rosa G., Barra E, Gentile R, Boscaino A, Di Prisco B, Ayala F// Genitourin. Med. – 1989 Aug. –v. 65. - № 4.- p. 252-254.
26. Mete O., Kurklu E., Bilgic B., Beка H., Unur M.// Dermatol. Online J. -2009 Sep. – v. 15 - № 9. – p. 5.
27. Kimura S. // Arch Dermatol. – 1984. – v.120. – p.1378–1379.
28. Kukreja M., Kamal M., Ray R., Mannan A.A.// Gulf J.Oncolog. - 2011 Jul. –v. 1. - № 10. - p. 65-68.
29. Geiss DF., Del Rosso J.Q., Murphy V. // Cutis. -1993. – v.51. – p.369–72.
30. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / пер. с нем.; Под редакцией А.А.Кубановой. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
31. Ладодо К.С., Князев Ю.А., Лебедькова С.Е. и др. // Вопр. питания. – 1987. - № 2. – С. 20-31.
32. Reiner Z., Catapano A.L., Backer G.D., Grayam I. Et al. Руководство по лечению дислипидемий - Пер. с англ.// Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - № 4. - С. 4-69.
33. Grundy S.M., Vega G.L., Yuan Z., Battisti W.E. et al. //Am J Cardiol – 2005. – v.95. – p. 462–468.
34. Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P. //Pharmacol Ther – 2010. –v. 126. – p.314–345.
35. Guyton J.R. Brown B.G., Fazio S. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – v.51.- p.1564–1572.
36. Ключарева С.В. Пономарев И.В.// Вестн. дерматол. венерол. – 2007. - № 4. – С. 52-54.
37. Романенко В.Н. Проценко Т.В., Евдокимова Т.Л. //Вестн. дерматол. венерол. – 1987. - № 2. – С 60-61.