

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Маев И.В., Жиляев Е.В., Пенкина Т.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел России, Москва

Среди приобретенных липодистрофий (ЛД), представляющих группу гетерогенных заболеваний, выделяют генерализованную, парциальную, локальную, а также липодистрофию ВИЧ-инфицированных пациентов [6].

Приобретенная генерализованная ЛД дебютирует в детские или юношеские годы и охватывает большие участки тела, обретая со временем тотальный характер. Жировая ткань исчезает даже в области ладоней, подошв, хотя обычно сохраняется ретроорбитально и в костном мозге. На сегодня описано 80 случаев [2]. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:3 соответственно [9]. У заболевших детей часто возникает булимия [10]. Выраженность клинических проявлений прямо пропорциональна скорости и объему потери жировой ткани [1]. В дебюте заболевания у 25% пациентов наблюдается образование гранулематозных воспалительных узлов в подкожной жировой клетчатке по типу панникулитов с последующей атрофией жировой ткани в этой зоне. У пациентов с развившимся панникулитом отмечается менее массивная потеря жировой ткани, а значит, более благоприятно протекает сахарный диабет, менее выражена гиперлипидемия. Еще у четверти пациентов в дебюте заболевания наблюдаются различные аутоиммунные заболевания, преимущественно ювенильный дерматомиозит [7]. Среди пациентов с этой формой ЛД чаще, чем при других, возникает панкреатит, а в ряде случаев — панкреонекроз. Цирроз печени развивается у 20% пациентов в результате трансформации стеатогепатита, значительно реже — аутоиммунного гепатита. Акантоз и выраженный стеатоз печени возникают уже в первые годы после дебюта заболевания [3].

Приобретенная парциальная ЛД (синдром Barraquer-Simons) впервые была диагностирована в 1907 г. До сих пор описано 250 пациентов различной расовой принадлежности. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1:4 [5]. Приобретенная парциальная ЛД дебютирует в детском или юношеском возрасте. Потеря жировой ткани возникает в области лица, шеи, верхних конечностей, верхней половине живота, в то же время

избыточное отложение жировой ткани формируется в области нижней половины живота, нижних конечностей, т.е. имеет место перераспределение жировой ткани в каудальном направлении. У 20% пациентов через 8–10 лет от начала заболевания развивается мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В ряде случаев наблюдаются аутоиммунные заболевания: ювенильный дерматомиозит и системная красная волчанка [8, 12].

При **локальной ЛД** потеря жировой ткани развивается на небольшом участке и обычно выглядит как вдавление. Причиной может быть атрофия адипоцитов, обусловленная длительным давлением. Локальная ЛД может развиваться также в месте введения лекарственных средств, например инсулина или глюкокортикоидов [5, 8].

У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших противовирусное лечение ингибиторами протеаз более года, липодистрофия развивается в 40% случаев [4]. Хотя патогенетические механизмы формирования этого типа ЛД до конца не расшифрованы, высказано предположение, что ингибиторы протеаз нарушают клеточную дифференцировку адипоцитов, активируют их апоптоз. Характерна потеря подкожной жировой ткани в области лица, верхних и нижних конечностей при избыточном отложении жировой ткани в области шеи и живота. Поражения почек при этой форме не описаны [11].

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует течение приобретенной генерализованной липодистрофии с характерными для этого заболевания осложнениями.

Больная С. 36 лет, поступила в отделение реанимации 27 октября 2006 г. с жалобами на общую слабость, рвоту с прожилками крови, стул до 5 раз в сутки темного цвета, вздутие и увеличение в размере живота, затрудненное дыхание, периодическую головную боль, нарушение сна и плохой аппетит.

Из анамнеза известно, что в возрасте 7–9 лет изменился овал лица — полностью исчез жировой комок в области щек, подкожная клетчатка в височной области. За медицинской помощью не обращалась, занималась спортом: является мастером спорта по плаванию (рис. 1).



Рис. 1. Больная С. Выраженная потеря подкожно-жировой клетчатки в области лица, туловища, конечностей. Образование липом (лучше всего видна липома в области левой щеки). Рубцы на передней брюшной стенке после операций (по поводу панкреонекроза и нагноившихся кист поджелудочной железы), панкреатического свища. Послеоперационная боковая грыжа. Увеличение в объеме живота за счет гепатомегалии и небольшого асцита.

В 1998 году (17 лет) развились аменорея, гирсутизм; диагностирована дисфункция яичников репродуктивного периода. В январе 2002 г. (31 год) после перенесенного гриппа при диспансеризации выявлена артериальная гипертензия с повышением АД до 150/110 мм рт. ст., отмечались эритроцитурия, протеинурия, лейкоцитурия. В июле 2002 г. без каких-либо явных причин развился острый панкреонекроз, осложнившийся забрюшинной флегмоной, правосторонней нижнедолевой пневмонией.

При госпитализации в ГКГ в 2003 г. поражение почек расценено как хронический гломеру-

лонефрит с нефротическим синдромом. Выявлялись выраженная гиперхолестеринемия (10,2 ммоль/л) и гипертриглицеридемия (3,7 ммоль/л). Больная консультирована в клинике им. Е.М. Тареева, где была диагностирована приобретенная парциальная липодистрофия. С 2004 г. диагностируется жировой гепатоз. При компьютерной томографии: отмечается выраженное снижение плотности паренхимы печени, наиболее значительное в медиальных отделах S_5 , S_6 правой доли (до -15 ед.Н.). Визуализируется псевдокиста поджелудочной железы в проекции хвоста железы и сальниковой сумки (рис. 2).

С начала 2006 г. отмечала постепенное нарастание общей слабости, плохой аппетит; периодически — боли в нижних конечностях (пользовалась диклофенаком в таблетках и мазях). В октябре 2006 г. — ежедневные рвоты натощак слизью, изжога, боли в верхней части живота; к врачам не обращалась. 26 октября 2006 г. рвота с прожилками алой крови, частый темный стул, нарастающая слабость. На следующий день отмечено снижение АД до 80/40 мм рт. ст., бригадой скорой помощи пациентка доставлена в ГКГ МВД РФ с диагнозом: желудочно-кишечное кровотечение.

Вредные привычки: курение около 10 лет по 10 сигарет в сутки. Прием алкоголя не отрицает в последние 1,5–2 года.

Состояние при поступлении тяжелое. Отсутствует жировая ткань в области лица, туловища и конечностей. Кожные покровы и склеры желтушны. «Печеночные» ладони. Гипотрофия мышц плечевого пояса. Перкуторно над легкими укорочение звука в нижних отделах больше справа. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних от-

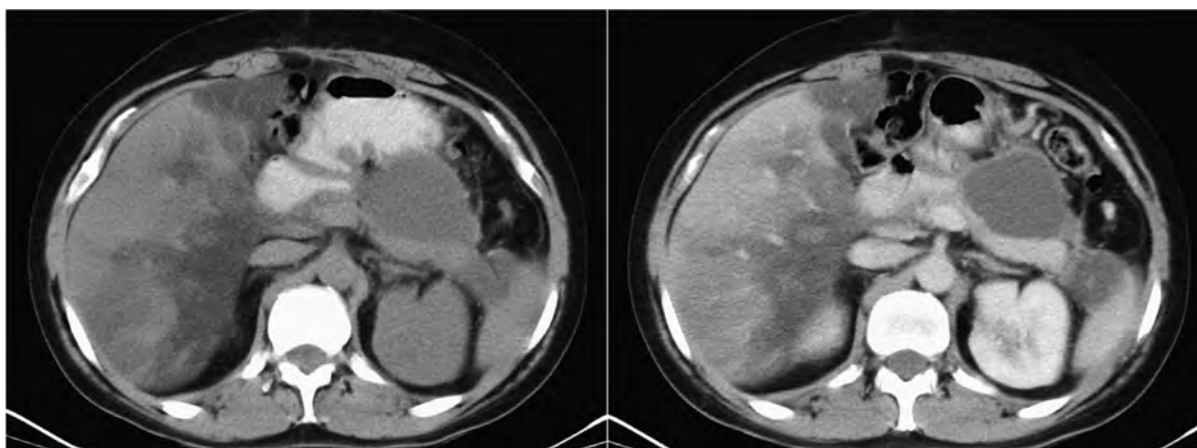


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости от 31.01.2004 г. (нативная — слева, справа — артериальная фаза контрастного усиления). Отмечается выраженное снижение плотности паренхимы печени, наиболее значительное в медиальных отделах S_5 , S_6 правой доли (до -15 ед.Н.). Визуализируется псевдокиста поджелудочной железы в проекции хвоста железы и сальниковой сумки.

делах легких в большей степени справа, хрипов нет. Частота дыхания в покое 20–22 в минуту. Тоны ритмичные, приглушены, систолический шум во всех точках. Пульс 88 ударов в минуту. АД — 120/80 мм рт. ст. Язык чистый, суховат. Живот значительно увеличен в размерах за счет гепатомегалии, небольшого асцита, левосторонней вентральной грыжи, распластан, мелкая венозная сеть на коже боковых отделов, несколько разных размеров и форм послеоперационных рубцов. При пальпации живот мягкий, чувствительный в правой половине и эпигастрии. Печень на 15 см ниже края реберной дуги, край неровный, плотно-эластичный, чувствительный при пальпации. Селезенка на 1–2 см ниже края реберной дуги. Симптом поколачивания слабо положителен слева. Умеренная поллакиурия (мочеиспускание 2 раза за ночь). Отеки голеней и стоп. Пациентка вялая, астенизированная, при беседе быстро истощается, ориентирована в пространстве, дезориентирована во времени. «Хлопающего тремора» нет.

В клиническом анализе крови при поступлении гемоглобин — 49 г/л, эритроциты — $1,2 \times 100$ тыс., цветной показатель — 1,2, лейкоциты — $34,5 \times 10$ тыс./мкл, нейтрофилы — 78%, тромбоциты — 202 тыс./мкл.

При биохимическом исследовании крови: общий билирубин — 4,5 нормы (N), прямой билирубин — 17 N. В динамике: общий билирубин возрос до 23 N, прямой билирубин — 120 N. Также отмечалось повышение: ГГТП — 12 N, АЛТ — 2 N, АСТ — 8 N, снижение общего белка до 54 г/л (норма — 66–87), альбумина до 21 г/л (норма — 35–52), протромбинового индекса до 53–61%. Уровни креатинина, мочевины в пределах нормы. Выявлена положительная проба Кумбса при нормальном уровне ЛДГ; ретикулоцитоз — до 86%, лейкоцитоз — до 33 тыс./мкл со сдвигом влево до миелоцитов 4%; СОЭ 67 мм/ч. Маркеры гепатитов В и С, ревматоидный фактор, криоглобулины, антитела к нативной ДНК не обнаружены. Содержание С3 компонента компонента — 90 Ед (норма — 70–120).

В анализе мочи: удельный вес — 1005, протеинурия — 0,100–0,261 г/л, сахар — 5,5 ммоль/л, ацетон — следы, желчные пигменты +++, лейкоциты — 6–7 в поле зрения, эритроциты — 3–4 в поле зрения. Суточная протеинурия — 0,39 г. Суточная кальциурия резко снижена: 0,55 ммоль (норма — 2,5–6,2).

При эзофагогастродуоденоскопии: на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы визуализируются единичные эрозии в нижней трети пищевода размером 1–2 мм, гипертрофия складок за счет отека. Данных о варикозном расширении вен пищевода не получено.

При компьютерной томографии: в нижних отделах обоих легких ателектатические изменения, в плевральных полостях небольшое количество сво-



Рис. 3. Компьютерная томография (нативная) от 30.10.2006 г. При динамическом исследовании отмечено увеличение объема печени, диффузное снижение плотности паренхимы правой доли (до –30 ед.Н).

бодной жидкости, более выраженное слева. Печень значительно увеличена в размерах, $294 \times 155 \times 251$ мм, контуры ее достаточно четкие; паренхима выражено неоднородной структуры, плотность снижена до отрицательных величин (от –18 ед.Н, что соответствует жировой ткани), также определяются участки без четких контуров высокой плотности (до +23 ед.Н). Внутри- и внепеченочные желчные протоки не дифференцируются за счет выраженного снижения плотности паренхимы, значительного увеличения размеров и дислокации печени. Желчный пузырь заполнен высокоплотным содержимым до 23 ед. Н. Печеночная вена — 13 мм. Селезенка размерами $86 \times 69 \times 113$ мм, паренхима однородна. Селезеночная артерия — 4 мм. Поджелудочная железа визуализируется фрагментарно, увеличена в размерах: головка — до 33 мм. Отмечается свободная жидкость в брюшной полости. Левосторонняя боковая грыжа включает брюшину с жидкостным содержимым и петли нисходящего отдела толстой кишки (рис. 3).

При ультразвуковом и доплерографическом исследовании выявлен асцит, печень с неровными контурами, левая доля — 11,1 см (краниокаудальный размер), правая — 18,6 см (косой вертикальный размер); обычной эхогенности. Желчный пузырь — $8,0 \times 3,0$ см, стенка утолщена до 1,0 см. Гепатикохоледох — 0,7 см. Поджелудочная железа лоцируется фрагментарно, эхогенность повышена, диффузно неоднородная. Селезенка — $10,3 \times 4,4$ см. Воротная вена — 1,1 см, ламинарная скорость кровотока (ЛСК) — 9 см/сек. Селезеночная вена — 7 мм, ЛСК — 9 см/сек. Визуализируются портокавальные анастомозы, что свидетельствует о наличии портальной гипертензии.

Тяжесть состояния больной была расценена как обусловленная стеатогепатитом смешанного генеза, у пациентки с генерализованной липодистрофией

и алкогольным воздействием, синдромом холестаза, хроническим рецидивирующим панкреатитом, перенесенным массивным кровотечением, вероятнее всего, из эрозий пищевода, анемией тяжелой степени.

Проводилась следующая терапия: парентерально — аминоклазма Гепат; гепа-мерц, с последующим переходом на пероральный прием, альбумин, свежемороженая плазма, фуросемид, викасол, дицинон. Перорально: дюфалак, омега-3, креон, спиронолактон, урсодезоксихолевая кислота. В связи с нарастанием лабораторных и клинических признаков печеночной и почечной дисфункции, высоким значением прогностического индекса Меддрей (индекс = 48), к терапии был добавлен преднизолон — 30 мг в сутки.

На фоне терапии значительно уменьшилась одышка и общая слабость, купированы левосторонний гидроторакс и отеки нижних конечностей, уменьшился асцит, похудела на 8 кг. Отмечено повышение гемоглобина, снижение лейкоцитоза, СОЭ. В биохимическом анализе крови — снижение уровня билирубина до 48 (норма — до 17,7) мкмоль/л, прямого — до 18,2 (норма — до 3,5) мкмоль/л, ГГТП, трансаминаз — до 2 норм, нормализовались показатели альбумина, креатинина и мочевины. По данным УЗИ, немного уменьшилась в размерах печень.

Внешний вид пациентки и анализ истории заболевания — тотальная потеря подкожной жировой

клетчатки, наличие рецидивирующих тяжелых панкреатитов, своеобразная КТ-картина паренхимы печени, свидетельствующая о чрезвычайно выраженной жировой инфильтрации гепатоцитов, отсутствие снижения С3-компонента комплемента позволяют говорить о наличии именно генерализованной (а не парциальной, как предполагалось вначале) форме приобретенной липодистрофии. Интересно, что по результатам глюкозотолерантного теста данных за нарушение углеводного обмена не получено (сахарный диабет и нарушение толерантности к углеводам при этом заболевании наблюдаются с частотой 70–90%). Отсутствие гиперлипидемии могло быть обусловлено нарушением функции печени. Естественное течение стеатогепатита, характерного для липодистрофии, усугубилось употреблением алкоголя последние 1,5–2 года, что ускорило формирование цирроза печени. Анемия, развившаяся у пациентки, по-видимому, имела сложный генез. При поступлении отмечалась рвота с алой кровью, мелена; при ЭГДС обнаружена ГПОД, эрозивный эзофагит; который мог стать источником кровотечения.

В связи с тем, что прогноз у пациентки с генерализованной ЛД определяется прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности, планируется обсуждение вопроса о трансплантации печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal, A., Simha, V. et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy / A. Agarwal, V Simha et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2003. № 88. P. 4840–4847.
2. Agarwal, A.K., Garg, A. Congenital generalized lipodystrophy significance of triglyceride biosynthetic pathway / A.K. Agarwal, A Garg // Trends Endocrinol Metab. 2003. № 14. P. 214–221.
3. Arioglu, E., Duncan-Morin, J., Sebring, N., et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. / E. Arioglu, J. Duncan-Morin, N. Sebring et al. // Ann Intern Med. 2000. № 133. P. 263–274.
4. Chen, D., Misra, A., Garg, A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. / D. Chen, A. Misra, A. Garg // J Chin Endocrinol Metab. 2002. № 87. P. 4845–4856.
5. Garg, A. Acquired and inherited lipodystrophies / A. Garg // N Engl J Med. 2004. № 350 P. 1220–34.
6. Garg, A. Lipodystrophies / A. Garg // Am J Med. 2000. № 108. P. 143–152.
7. Huemer, C., Kitson, H. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis — evaluation of clinical and metabolic abnormalities / C. Huemer, H. Kitson // J Rheumatol. 2001. № 28. P. 610–615.
8. Jasin, H.E. Systemic lupus erythematosus partial lipodystrophy and hypocomplementemia / H.E. Jasin // J Rheumatol. 1979. №6. P. 43–50.
9. Javor, E., Cohran, E., Musso, C. Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. / E. Javor, E. Cohran, C. Musso // Diabetes. 2005. № 54 (7). P. 1994–2002.
10. Micra, A., Garg, A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of literature. / A. Micra, A. Garg // Medicine. 2003. № 82. P. 122–146.
11. Sutinen, J., Hakkinen, A. M., Westerbacka, J. et al. Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patient with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. / J. Sutinen, A. M. Hakkinen, J. Westerbacka et al. // AIDS. 2002. № 16. P. 2183–2193.
12. Torrelo, A. Partial lipodystrophy and dermatomyositis / A. Torrelo // Arch Dermatol. 1991. № 127. P. 1846–1847.