

УДК 616-008.934.586.3-055.5

ВРОДЖЕНА ГЕНЕРАЛІЗОВАНА ЛІПОДИСТРОФІЯ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Хільчевська В.С.

Буковинський державний медичний університет

Харманська І.Б.

Міська дитяча клінічна лікарня м. Чернівці

Вроджена генералізована ліподистрофія – рідкісний синдром з аутосомно-рецесивним типом успадкування, який характеризується ліпоатрофією і порушенням вуглеводного обміну. Синдром може проявитися відразу після народження або на першому році життя. До основних зовнішніх ознак відносяться атрофія жирової клітковини по всьому тілу, гіпертрихоз, гіперпігментація, спланхномегалія.

Ключові слова: діти, патологія жирової тканини, вроджена генералізована ліподистрофія.

Постановка проблеми. Найвність у дітей раннього віку спадкових синдромів та вроджених вад характеризується непоодинокими епізодами розвитку дефіцитних станів, зокрема, гіпотрофії тяжкого ступеня. До найчастіших ендогенних причин гіпотрофії відносять перинатальну енцефалопатію, бронхо-легеневу дисплазію, вроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту, вроджені вади серцево-судинної системи, первинний та вторинний синдром мальабсорбції, спадкові аномалії обміну речовин, ендокринні захворювання [1]. Серед спадкових аномалій обміну речовин окреме місце посідає патологія обміну ліпідів, яка може призводити до крайнього ступеня виснаження дитини. У клінічній практиці спадкова патологія жирової тканини у вигляді її критичного зменшення трапляється зрідка, її патофізіологія, зазвичай, залишається до кінця незрозумілою, наразі можна чітко надати лише її клінічну характеристику [2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Грунтовні дослідження різних аспектів етіології та патогенезу вродженої генералізованої ліподистрофії представлено у наукових роботах Savage D.B. [3], Simha V. [4], Garg A. [5], які проаналізували зв'язок патології зі змінами рівнів інсуліну, лептину, адипопептиду в крові.

Автори Agarwal A.K., Garg A. [6], Ebihara K. [7] детально вивчили мутації в AGPAT і BSCL генах, що обумовлюють вроджену ліподистрофію за рахунок порушення функції адипоцитів, і, як наслідок, формування жирової тканини. Miranda D.M.L. [8], Van Maldergem [9], Gomes K.B., Pardini V.C. [10] визначали фенотипові особливості у взаємозв'язку з генотипом хворих з вродженою ліподистрофією.

Метою статті є аналіз клінічної картини вродженої генералізованої ліподистрофії у дітей, яка наочно відображає поліорганистність ураження, складність ранньої діагностики та недосконалість існуючого лікування подібних синдромів з подальшим визначенням діагностичної тактики.

Виклад основного матеріалу. Вроджена генералізована ліподистрофія, або синдром Берарді-Сейпа (синоніми: тотальна ліподистрофія, вроджений ліпоатрофічний діабет) – це рідкісне маловивчене генетичне захворювання, що характеризується зникненням жиру з підшкірної клітковини, гіпертригліцеридемією, гіперглікемією на фоні гіперінсулінемії, прискореним обміном речовин. Захворювання вперше було описано R. Laurence в 1946 році, зустрічається вкрай

рідко, його етіологія та патогенез достеменно не з'ясовані [11]. Патологія належить до важкої форми ліподистрофій з частотою народження 1:12 000 000 населення, успадковується, ймовірно, за аутосомно-рецесивним типом.

Синдром генералізованої ліподистрофії включає декілька типів захворювання. Так, синдром Берарді-Сейпа (вроджена ліподистрофія, тип I) названий на честь Berardinelli W., який описав клінічну картину в дітей з Бразилії (1954) [12] і Seip M., який детально описав це захворювання в пацієнтів з Норвегії і підтвердив його зв'язок з мутацією BSCL1 [13]. Мутація BSCL2 зустрічається у представників різних національностей, хоча частіше описана в Норвегії, Великобританії, Португалії та на Близькому Сході [9].

Brunzell синдром об'єднує кісткові кістки з ліподистрофією і цукровим діабетом, який пов'язують з мутацією AGPAT2. У світовій літературі це захворювання позначено як «ліпоатрофічний діабет», «тотальна ліподистрофія», «синдром Лоуренса» або набута ліподистрофія, а його частота становить 1:10 000 000 населення. Люди з мутаціями AGPAT2, як правило, проживають в Африці (Марокко, Алжир і Туніс), країнах Близького Сходу (Туреччина) і Північної Європи [14].

При цій патології адипоцити не заповнюються жиром через порушену чутливість рецепторів до інсуліну. Організм втрачає здатність накопичувати нейтральні жири в жирових депо, внаслідок чого розвиваються генералізована ліпоатрофія і значна гіперліпідемія. Гіперліпідемія призводить до швидкого розвитку жирової дистрофії печінки.

Синдром Берарді-Сейпа проявляється одразу після народження, або впродовж першого року життя. Пренатальна УЗ-діагностика на різних термінах вагітності патології не виявляє, діти народжуються доношеними, здоровими. Спадковий анамнез, як правило, не обтяжений. Типовим є тотальна атрофія жирової клітковини. Зазвичай, жирова тканина відсутня не тільки в підшкірній жировій клітковині, але й ретроперитонеально, паранефрально, в ділянці молочних залоз, і навіть в ділянці щік, що створює великі труднощі при грудному вигодовуванні (рис. 1). За відсутності підшкірної жирової клітковини рельєфно виступають вени, м'язи, щитовидний хрящ і щитовидна залоза, розвивається гіперпігментація в ділянці шиї й пахвинних ділянок, іноді гіпертрихоз та акромегалія. Майже половина хворих відстає у психо-моторному розвитку.

Гепатомегалія, спричинена жировою інфільтрацією печінки, призводить до збільшення живота (рис. 2). Якщо портальна гіпертензія не розвивається, селезінка не збільшується.



Рис. 1. Вроджена тотальна ліподистрофія (джерело: <http://www.urology.ru>)



Рис. 2. Вроджена генералізована ліподистрофія (джерело: http://www.meddr.ru/nasledstvennyye_sindromy_i_mediko-enetichesk/nasledstvennyye_sindromy/8695.html)

Відомо, що гармонійний фізичний розвиток зазвичай поєднується з відповідним до віку дитини психічним і моторно-статичним розвитком. Майже половина хворих з вродженою ліподистрофією відстають у психічному розвитку. Пневмоенцефалографія дозволяє виявити розширення III мозкового шлуночка і базальних цистерн [15].

Отже, до основних критеріїв синдрому Берардінееллі-Сейпа належать: ліпоатрофія на тулубі, кінцівках, обличчі, яка з'являється при народженні або протягом перших місяців життя; акромегалія, що включає гігантизм, м'язову гіпертрофію, прогнатію, збільшення кистей і стоп; гепатомегалія на ранніх стадіях верифікації діагнозу з можливим виходом у цироз; концентрація тригліцеридів у сироватці крові, що може сягати

80 г/л, та асоціює з гіперхолестеринемією; резистентність до інсуліну, яка проявляється збільшенням у плазмі крові концентрації інсуліну та С-пептиду вже на першому році життя, з маніфестацією цукрового діабету, ранньою клінічною ознакою якого може бути акантоз.

До малих критеріїв відносять гіпертрофічну кардіоміопатію, яка розвивається в дитячому віці або пізніше, затримку психомоторного і когнітивного розвитку легкого (IQ – 50-70) або середнього (IQ- 35-50) ступеня (в основному в пацієнтів з мутацією BSCL2), гірсутизм з низькою лінією росту волосся, гіпертрихоз, передчасне статеве дозрівання у дівчаток [2].

Мінімальними діагностичними критеріями для постановки діагнозу є генералізована відсутність підшкірного жирового шару та гіпертригліцеридемія з підвищенням у крові рівнів ліпопротеїнів дуже низької щільності та зниженням рівнів ліпопротеїнів високої та низької щільності [2].

Діагноз ставиться на підставі наявності у пацієнта трьох основних критеріїв або двох основних у поєднанні з двома і більше малими критеріями. Слід зазначити, що для підтвердження даної патології використовується молекулярно-генетичне тестування для генів BSCL2 та AGPAT2.

Незважаючи на те, що в літературі наведено дані про невелику кількість хворих з вродженою ліподистрофією, з клінічного досвіду відомо, що дана патологія трапляється значно частіше. Недостатня інформованість лікарів ускладнює діагностику захворювання. За умов її верифікації клініцистами не завжди прогнозується прогресуючий характер захворювання, виникнення таких ускладнень як цироз печінки, гіпертрофічна кардіоміопатія, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу і безпліддя.

Прогноз щодо одужання та життя несприятливий, загибель дітей настає зазвичай на 3-5-му році життя. Повсякчас причиною смерті хворих із генералізованою ліподистрофією в дитячому віці виступає печінкова недостатність, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу за наявності портальної гіпертензії, або, дещо рідше, ниркова недостатність.

Специфічні методи лікування вродженої генералізованої ліподистрофії не розроблені. Найбільш очевидним способом лікування ліподистрофії є поповнення втрат жирової тканини. Досліджується можливість її трансплантації. У клінічній практиці зазвичай рекомендують харчування дитини відповідно потреб організму в калоріях, обмеження вмісту жирів у дієті, додавання тригліцеридів, до складу яких входять середньоланцюгові жирні кислоти. Інноваційним методом лікування є збільшення циркулюючого рівня лептину шляхом його фармакологічного заміщення [3, 16].

Висновки. Діти з підозрою на синдром Берардінееллі-Сейпа потребують консультування в центрах метаболічних захворювань з дослідженням кодуєчої ділянки генів BSCL2 та AGPAT2, мутації якого відповідальні за розвиток ліподистрофії. Можливість подальшого медико-генетичного консультування і спостереження за хворою дитиною дозволяє верифікувати діагноз та проаналізувати можливість народження в сім'ї у майбутньому здорової дитини.

Своєчасна верифікація діагнозу вродженої генералізованої ліподистрофії, прогнозування перебігу патологічного процесу, вирішення терапевтичної тактики заради фізичної та соціальної

реабілітації дітей обумовлює актуальність патологічного ознайомлення з нею лікарів інших спеціальностей у клінічній практиці педіатрів та вимагає спеціальностей.

Список літератури:

1. Лимаренко М. П. Особенности гипотрофии у детей раннего возраста / М. П. Лимаренко // *Врачебная практика*. – 2007. – № 2. – С. 10-14.
2. Старкова Н. Т., Летова Е. К. Генерализованная липодистрофия в клинической практике. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
3. Savage D. B., O'Rahilly S. Leptin therapy in lipodystrophy / D. B. Savage, S. O'Rahilly // *Diabetologia*. – 2010. – V. 53 (1). – P. 7-9.
4. Simha V., Garg A. Inherited lipodystrophies and hypertriglyceridemia / V. Simha, A. Garg // *Current opinion in lipidology*. – 2009. – V. 20 (4). – P. 300-308.
5. Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders / A. Garg // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. V. 96. – P. 3313-3325.
6. Agarwal A. K., Garg A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications / A. K. Agarwal, A. Garg // *Annual review of medicine*. – 2006. – № 57. – P. 297-311.
7. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene / K. Ebihara, T. Kusakabe, H. Masuzaki [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – V. 89. – P. 2360-2364.
8. Novel mutations of the BSCL2 and AGPAT2 genes in 10 families with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy syndrome / D.M. Miranda, B.L. Wajchenberg, M.R. Calsolari [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – V. 71. – P. 512-517.
9. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy / L. Van Maldergem, J. Magre, T. E. Khalouf // *J Med Genet*. – 2002. – V. 39. – P. 722-733.
10. Gomes K. B. Clinical and molecular aspects of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy / K. B. Gomes, V. C. Pardini, A. P. Fernandes // *Clin Chim Acta*. – 2009. – V. 402 – P. 1-6.
11. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е издание. – М.: КМК, Авторская академия, 2007. – 448 с.
12. Berardinelli W. An undiagnosed endocrino-metabolic syndrome: report of two cases / W. Berardinelli // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1954. – № 14. – P. 193-204.
13. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome / M. Seip // *Acta paediatrica*. – 1959. – № 48. – P. 555-574.
14. Misra A., Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature / A. Misra, A. Garg // *Medicine*. – 2003. – V. 82 (2). – P. 129-146.
15. Abhimanyu Garg, M. D. Acquired and Inherited Lipodystrophies / M. D. Abhimanyu Garg // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – V. 350 (12). – P. 1220-1234.
16. Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy / K. Ebihara, T. Kusakabe, M. Hirata [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – V. 92. – P. 532-541.

Хильчевская В.С.

Буковинский государственный медицинский университет

Харманская И.Б.

Детская городская детская клиническая больница г. Черновцы

ВРОЖДЕННАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация

Врожденная генерализованная липодистрофия – редкий синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, который характеризуется липоатрофией и нарушением углеводного обмена. Синдром может проявиться сразу после рождения или на первом году жизни. К основным внешним признакам относятся атрофия жировой клетчатки по всему телу, гипертрихоз, гиперпигментация, спланхномегалия.
Ключевые слова: дети, патология жировой ткани, врожденная генерализованная липодистрофия.

Khilchevs'ka V.S.

Bukovinian State Medical University

Kharmans'ka I.B.

Chernovtsy Children's City Clinical Hospital

THE CONGENITAL GENERALIZED LIPODYSTROPHY: MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Summary

Congenital generalized lipodystrophy – a rare syndrome with autosomal recessive type of inheritance, characterized by lipoatrophia and disturbance of carbohydrate metabolism. The syndrome manifests itself immediately after birth or during the first year of life. The main external signs include atrophy of fat throughout the body, hypertrichosis, hyperpigmentation, splanchnomegalia.

Keywords: children, pathology of adipose tissue, congenital generalized lipodystrophy.