

ПЕЧЕНЬ, НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ДИСЛИПИДЕМИЯ. ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

ГИМАЛЕТДИНОВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА, врач-гастроэнтеролог Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7-903-313-12-27, e-mail: iren-kaz@mail.ru

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS AuthorID: 7005357664; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-843-291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru

АБСАЛЯМОВА ЛЭЙЛЭ РАВИЛОВНА, зав. отделением гастроэнтерологии Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7-965-608-72-73, e-mail: absalyamova1956@mail.ru

Реферат. В настоящее время распространенность неалкогольной жировой болезни печени уже носит характер пандемии и занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Сердечно-сосудистые заболевания – это главная причина смерти пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Цель – представить классификацию дислипидемий, рассмотреть патогенез неалкогольной жировой болезни печени, роль дислипидемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени, связь неалкогольной жировой болезни печени с дислипидемией, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Материал и методы.** Приведен клинический случай пациента с дислипидемией IIa типа. **Результаты и их обсуждение.** Представленный клинический случай демонстрирует пример семейной гиперлипидемии IIa типа, скорее всего, обусловленной неблагоприятными факторами во внутриутробном периоде, что позволяет рекомендовать обследование детей в более раннем возрасте при изменениях в биохимическом анализе крови. **Выводы.** В соответствии с современными представлениями это нарушение липидного обмена (ГЛП IIa типа) обычно возникает вследствие моногенных аутосомно-доминантных мутаций в одном из трех генов. Это единственный тип, при котором не наблюдается увеличения триглицеридов в плазме.

Ключевые слова: неалкогольная болезнь печени, неалкагольная жировая болезнь, гиперлипидемия, атерогенная дислипидемия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Гималетдинова, И.А. Печень, неалкогольная жировая болезнь печени и дислипидемия. Есть ли связь? / И.А. Гималетдинова, Н.Б. Амиров, Л.Р. Абсальямова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С.68–74. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).68-74.

LIVER, NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND DYSLIPIDEMIA. IS THERE A CONNECTION?

GIMALETDINOVA IRINA A., gastroenterologist of the Clinical Hospital of the Ministry of internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132, tel. +7-903-313-12-27, e-mail: iren-kaz@mail.ru

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; D. Med. Sci., professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru

ABSALYAMOVA LAILA R., Head of the Department of gastroenterology of Clinical Hospital of the Ministry of internal Affairs of Russia for the Republic of Tatarstan, Russia, 420059, Kazan, Orenburgsky tract str., 132, tel. +7-965-608-72-73, e-mail: absalyamova1956@mail.ru

Abstract. Currently, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease is already a pandemic and occupies a solid position in the list of the most common liver diseases. Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Aim.** The article deals with the metabolism of lipids in the liver, the classification of dyslipidemias, the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, the role of dyslipidemia in the development of non-alcoholic fatty liver disease, the relationship of non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia, atherosclerosis, cardiovascular diseases. **Material and methods.** A clinical case of a patient with type IIa dyslipidemia is presented. **Results and its discussion.** The presented clinical case demonstrates an example of familial type IIa hyperlipidemia, most likely caused by unfavorable factors in the prenatal period, which makes it possible to recommend examination of children at an earlier age with changes in the biochemical blood test. **Conclusion.** In accordance with modern concepts, this disorder of lipid metabolism (type IIa HLP) usually occurs due to monogenic autosomal dominant mutations in one of three genes. This is the only type in which there is no increase in plasma triglycerides.

Key words: non-alcoholic liver disease, hyperlipidemia, atherogenic dyslipidemia, atherosclerosis, cardiovascular disease.

For reference: Gimaletdinova IA, Amirov NB, Absalyamova LR. Liver, non-alcoholic fatty liver disease (nadh) and dyslipidemia. Is there a connection? The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (6): 68-74.
DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).68-74.

Говоря сегодня о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – дислипидемии, являющейся возможной причиной болезни печени, хочется сказать, что такое, на первый взгляд, безобидное заболевание, как НАЖБП, стало не только прерогативой лечения гастроэнтерологов, но и является прерогативой лечения у терапевтов и кардиологов. Естественное течение неалкогольной жировой болезни печени подразумевает следующие последовательные стадии: стеатоз печени (в большинстве случаев имеет стабильное течение); неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), в 65–75% возможно стабильное течение. В 25–35% случаев НАСГ переходит в фиброз печени, цирроз печени развивается в 9–20%, в 10% в течение 7 лет переходит в конечную стадию – гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Но большинство пациентов с НАЖБ умирают не от ГЦК и цирроза печени, а от инсульта и инфаркта миокарда. Это доказано в большом количестве исследований [1].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это главная причина смерти пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Жир в печени связан как с так называемыми традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, так и с так называемыми суррогатными «замещающими» маркерами, такими как изменение толщины комплекса интима-медиа, эндотелиальная дисфункция, увеличение толщины перикардального жира, увеличение риска по разным шкалам [2].

Связь НАЖБ и ССЗ отмечена в крупных проспективных и ретроспективных исследованиях и подтверждена метаанализами:

1. DIREGL 01903 (16 городов, 6 регионов России, 2007–2008), 30 787 человек в возрасте от 18 до 80 лет (13 209 мужчин, 17 578 женщин). Установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБ являются артериальная гипертензия, дислипидемия, абдоминальное ожирение. НАЖБ и НАСГ значительно увеличивают сердечно-сосудистый риск.

2. Метаанализ 27 перекрестных исследований вне зависимости от классических предикторов ССЗ и метаболическим синдромом (МС). Установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза: увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (16 исследований); повышенная кальцификация коронарных артерий (7 исследований); нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция – 7 исследований); уменьшение эластичности артерий (6 исследований, 2013).

3. Метаанализ 16 обсервационных проспективных и ретроспективных исследований с 34 043 взрослыми участниками (36,3% с НАЖБП) и примерно с 2600 сердечно-сосудистыми исходами (> 70% сердечно-сосудистых смертей) за период с медианой 6,9 года. Пациенты с НАЖБП имели

более высокий риск летальных и/или нелетальных сердечно-сосудистых событий, чем участники без НАЖБП [отношение шансов (ОШ) в модели случайных эффектов – 1,64; 95% доверительный интервал (95% ДИ) – 1,26–2,13]. У пациентов с более тяжелой НАЖБП риск летальных и нелетальных сердечно-сосудистых событий был выше (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [3].

В настоящее время распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии и занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, НАЖБП находится на первом месте в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и на втором – среди этиологических причин цирроза печени. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) встречается у 12,2% (у 29,9% с НАЖБ) пациентов. Безусловно, что причиной является неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями, как сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, которые являются предикторами НАЖБП. Но несмотря на то что НАЖБ является следствием ожирения и рассматривается в рамках метаболического синдрома, значительное число пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием. Согласно последнему метаанализу Y. Shi et al. (2019), НАЖБ диагностируется и у пациентов без ожирения в 15,7% случаев [4].

Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий. Гиперлипидемия всегда ассоциирована с НАЖБП (согласно метаанализу Z.M. Younossi et al., 2016, дислипидемия встречается у 69,16% пациентов с НАЖБП) [4].

Печень – источник очень многих липидов. Многие процессы, которые повинны в атерогенезе, происходят в печени. Все начинается с транспорта экзогенных липидов (триглицеридов, холестерина). Переваривание жиров происходит в основном в тонком кишечнике (эмульгирование, гидролиз и всасывание). Липиды – это молекулы жиров, которые растворяются в неполяризованных органических растворителях и нерастворимы в воде. У человека они представляют собой группу разнородных по структуре молекул, которые обеспечивают энергетические запасы организма, активируют ферменты, абсорбируют другие пищевые жиры и участвуют в метаболизме жирорастворимых витаминов. Холестерин (ХС) – вторичный одноатомный циклический спирт. Большая часть холестерина образуется эндогенно. Основным местом биосинтеза ХС является печень. Синтез осуществляется из ацетил-КоА через мевалоновую кислоту, сквален и ланостерин. Синтез ХС в печени тормозится поступлением пищевого ХС посредством механизма обратной связи. Увеличенное содержание ХС в пище у здоровых лиц ведет к уменьшению его синтеза. Холестерин нам необходим, он выполняет наряду с «нехорошей

функцией» незаменимую, являясь предшественником целого ряда биологически активных соединений: кортикостероидов, желчных кислот, половых гормонов, витаминов группы D и др. Он выделяется из организма непосредственно в желчь, желчные кислоты выводятся через кишечник. Фосфолипиды (ФЛ) – это липиды, которые синтезируются во всех клетках млекопитающих и являются важнейшими составляющими клеточной плазматической мембраны и других мембран внутриклеточных органелл. ФЛ регулируют растворимость холестерина и всасывание пищевых жиров в стенку кишки. Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот, преимущественно пальмитиновой, стеариновой и олеиновой. Эндогенный синтез ТГ осуществляется в печени из углеводов. Образовавшиеся в печени из углеводов ТГ поступают в кровь в составе пре-β-ЛП (ЛПОНП). ТГ имеют важное энергетическое значение. Они являются растворителями витаминов А, D, Е и К. С триглицеридами в организм вводятся некоторые незаменимые полиненасыщенные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая, олеиновая) [5].

В сыворотке крови человека имеются следующие классы липопротеидов (ЛП): хиломикроны (ХМ), самые богатые триглицеридами частицы, образующиеся в энтероцитах кишечника в процессе всасывания экзогенных ТГ и ХС, пре-β-ЛП, или ЛПОНП, по сравнению с ХМ содержат более высокий процент белка, образуются в печени и являются главной транспортной формой эндогенных ТГ, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), или β-ЛП, более гомогенны, чем ЛПОНП. В составе ЛПНП главным компонентом является холестерин, поэтому этот класс ЛП является главной транспортной формой ХС в организме человека. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), или α-ЛП, – самые мелкие и самые плотные из ЛП-плазмы, богаты белком (до 50%) и фосфолипидами (30%). ЛПВП образуются в печени, энтероцитах кишечника и частично в капиллярном русле. Распад ЛПВП происходит исключительно в печени. Кроме перечисленных ЛП при нарушениях липидного обмена в крови человека могут обнаруживаться необычные «патологические» ЛП, в частности, так называемые флотирующие,

или широкополосные β-ЛП, или «ремнантные» ЛП, которые содержат ХС в большом количестве.

В составе ЛП крови выявлены 9 индивидуальных белков-апопротеинов: апоА-I, апоА-II, апоВ, апоС-I, апоС-II, апоС-III, апоD, апоЕ, апоF. Считается, что некоторые аполипопротеины являются важными вторичными индикаторами дислипидемических нарушений, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Гиперлипидемия (гиперлипопротеинемия, дислипидемия) – аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека. Нарушение обмена липидов встречается довольно часто в общей популяции. Гиперлипидемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в связи со значительным влиянием холестерина на развитие атеросклероза. Кроме того, некоторые гиперлипидемии влияют на развитие острого панкреатита. Дислипидемия имеет многофакторную этиологию, характеризуется нарушением метаболизма, транспорта и/или накопления липидов. Классификация дислипидемий была разработана Дональдом Фредриксоном в 1965 г. и основана на изменении профиля липопротеинов плазмы при их электрофоретическом разделении, или ультрацентрифугировании. Она принята Всемирной организацией здравоохранения в качестве международной стандартной номенклатуры гиперлипидемий (табл. 1, 2) [6].

Как же развивается НАЖБ на фоне дислипидемии? В здоровой печени содержание жира не превышает 1,5% ее массы, и жир не обнаруживается при гистологическом исследовании. Мелкие капли жира в гепатоцитах начинают выявляться при световой микроскопии, когда количество жира увеличивается до 2–5%, это состояние рассценивают как жировую дегенерацию печени, которую рассматривают как адаптивный механизм организма в ответ на избыток свободных жирных кислот (СЖК) в ткани печени. Жирные кислоты поступают в гепатоцит из нескольких источников. Из пищевого жира, а также в результате липолиза жировой ткани в печень доставляются коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, которые находятся в связанном состоянии с альбуминами, а длинноцепочечные жирные кислоты поступают в составе хиломикронов. Гепатоциты

Таблица 1

Классификация дислипидемии (ВОЗ/Frederickson)

Гиперлипидемия	Синонимы	Этиология	Выявляемое нарушение
Тип I	Первичная ГЛП, наследственная гиперхиломикронемия	Пониженная липопротеинлипаза (ЛПЛ) или нарушение активатора ЛПЛ-апоС-II	Повышение хиломикронов
Тип IIa	Полигенная ГЛП, наследственная ГХ	Недостаточность ЛПНП-рецептора	Повышение ЛПНП
Тип IIb	Комбинированная ГЛП	Снижение ЛПНП-рецептора и повышенный апоВ	Повышение ЛПНП, ЛПОН и триглицеридов
Тип III	Наследственная дисбета-ЛП	Дефект апоЕ (гомозиготы апоЕ 2/2)	Повышение ЛППП
Тип IV	Эндогенная ГЛП	Усиленное образование ЛПОН и их замедленный распад	Повышение ЛПОНП
Тип V	Наследственная гипертриглицеридемия	Усиленное образование ЛПОНП и пониженная липопротеинлипаза	Повышение ЛПОНП, хиломикронов

Классификация дислипидемий

Тип, частота	ХМ	ХС	ХС-ЛПНП	ТГ	ХС-ЛПОНП	Степень атерогенности
I <1%	↑ ↑	↑	N ↓	↑	N	Не атерогенен
IIa 10%	N	N ↑	↑	N	N	Высокая
IIb 40%	N	↑	↑	↑	↑	Высокая
III <1%	N	↑	N	↑	↑	Высокая
IV 45%	N	N ↑	N	↑	↑	Умеренная
V 5%	↑	↑	N	↑	↑	Низкая

также самостоятельно синтезируют жирные кислоты из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. В условиях увеличенного притока СЖК в гепатоцитах возрастает роль β -пероксиисомного и Ω -микросомального окисления, протекающих с участием CYP2E1 и CYP4A, что приводит к усилению процессов свободнорадикального окисления с накоплением продуктов пероксидного окисления липидов (ПОЛ), что в конечном счете инициирует развитие окислительного стресса. ПОЛ приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели.

К токсическим метаболитам, образующимся в процессе ПОЛ, относятся диеновые конъюгаты, которые оказывают детергентный эффект на внутриклеточные белки, ферменты, липопротеины, нуклеиновые кислоты. Кроме того, СЖК могут сами оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов. Все это приводит к некрозу (апоптозу) гепатоцитов. Апоптозные гепатоциты захватываются звездчатыми клетками Ito, приводя последние к их активации, а также купферовскими клетками, которые выделяют ряд провоспалительных и проапоптозных цитокинов. Цитокины купферовских клеток вызывают активацию звездчатых клеток и последующий апоптоз. Активированные звездчатые клетки играют ключевую роль в формировании перисинусоидального фиброза (в нормальных условиях в клетке сохраняется равновесие между уровнем свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантных систем). Все эти процессы опосредуют формирование НАСГ, а при длительном персистировании процесса – последующее прогрессирование заболевания с развитием цирроза печени. Патоморфологические изменения на начальных этапах НАЖБ представлены интрацитоплазматическим накоплением триглицеридов в виде мелких вакуолей (липосом) – мелкокапельный стеатоз. Затем жировые включения постепенно увеличиваются в размерах (среднекапельный стеатоз), в последующем сливаются и заполняют всю цитоплазму гепатоцитов, смещая ядро на периферию клетки (крупнокапельный стеатоз). НАСГ морфологически практически не отличим от алкогольного стеатогепатита. Воспалительная реакция

определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами и подразделяется на мелкокапельный стеатоз или жировую дегенерацию, некрозы гепатоцитов, воспалительную инфильтрацию и фиброз [5].

В настоящее время неуклонно растет количество исследований об ассоциации НАЖБ и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Согласно недавнему метаанализу K. Wijarnpreecha et al. (2019), который обобщил результаты 10 исследований, имеется значимая ассоциация между НАЖБ и СИБР с ОШ 3,82 (95% ДИ: 1,93–7,59). Один из предполагаемых механизмов этой ассоциации связан с повышенной кишечной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов в портальном кровотоке приводит к активации клеток Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- κ B) и синтезу провоспалительных цитокинов и хемотоксинов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6, TGF β), являющихся субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза. Большое значение в предрасположенности к НАЖБ отводится генетическим особенностям. Изучение генетических закономерностей возможно позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска пациентов с развитием НАЖБ и проводить первичную профилактику.

Дислипидемии (ДЛП) делятся на первичные и вторичные (приобретенные). Диагноз первичной ДЛП ставится в тех случаях, когда выявлены стабильные изменения одного или нескольких показателей липидного обмена при отсутствии каких-либо других заболеваний. Первичные ДЛП характеризуются специфическими нарушениями наследственной природы в липидном обмене. О семейной ДЛП можно говорить тогда, когда аналогичные изменения липидов крови обнаруживаются по меньшей мере у двух родственников пробанда. В основе семейных ДЛП лежат нарушения метаболизма липидов, однако проявляются они только под влиянием избыточного или неправильного питания, стрессовых

факторов. К врожденным ДЛП относятся нарушения липидного обмена, которые выявляются у ребенка с первых месяцев жизни, но не имеют наследственного или семейного характера и обусловлены неблагоприятными факторами, воздействовавшими на плод во внутриутробном периоде. Вторичная ДЛП является следствием других заболеваний (панкреатит, гепатит, холецистит, гипотиреоз, гликогеноз, сахарный диабет и др.). Приобретенные (вторичные) ДЛП развиваются в разные периоды жизни [6].

ГЛП I типа (гиперхиломикронемия). При стоянии пробирки с плазмой крови на холоде в течение 24 ч хиломикроны (ХМ) всплывают на поверхность в виде сливкообразного слоя, в то время как нижележащая плазма остается прозрачной. Этот тест применяют для дифференциальной диагностики ДЛП 1-го и 5-го типов. Считается, что у больных с данным типом ДЛП нарушен обмен ХМ вследствие недостаточности липопротеинлипазы (ЛПЛ) или нарушение активатора ЛПЛ-апоС-2.

Наиболее характерными клиническими симптомами при ГЛП I типа являются гепатоспленомегалия, внезапные приступы кишечной колики. Наследственная ГЛП I типа встречается крайне редко и обнаруживается в раннем детском возрасте. Как вторичный признак наблюдается у больных с сахарным диабетом, красной волчанкой, иногда с нефрозом, панкреатитом, гипотиреозом, при приеме противозачаточных средств.

ГЛП II типа. Этот тип делят на два подтипа: IIa и IIb. ГЛП IIa (гипер-β-ЛП) характеризуется повышением концентрации ХС ЛНП и ОХС, уровень ТГ в пределах нормы. Сыворотка крови после длительного стояния в холодном месте остается прозрачной. Этот фенотип довольно распространен в популяции и тесно связан с развитием коронарного атеросклероза (высокая степень атерогенности). Патологическая IIa типа заключается в накоплении в крови постремнантных ЛНП с развитием выраженной гиперхолестеринемии. Уровень ЛПВП может быть значительно снижен.

Приводим **клинический случай** пациента с гиперлипидемией IIa типа, в результате которой развилась НАЖБ в виде стеатогепатита.

Пациент Ш., 1995 г.р., поступил в Клинический госпиталь МВД 16.01.1920 с жалобами на тяжесть в правом подреберье независимо от приема пищи (появляется редко), которую пациент связывал с психоэмоциональным перенапряжением, общую слабость, недомогание, диспепсические явления в виде подташнивания.

В 3-летнем возрасте при обращении к врачу по поводу болей в животе в крови выявлена гиперхолестеринемия до 7,0 ммоль/л, в биохимическом анализе синдром цитолиза (повышение цифр трансаминаз более двух N). С этого возраста наблюдалось стойкое повышение трансаминаз (двух N и выше), дислипидемия (повышение общего холестерина, ЛПНП, снижение цифр ЛПВП, при нормальных показателях ТГ и ЛПОНП). Периодически обращался по месту жительства за медицинской помощью с жалобами на боли в животе, диспепсические явления. Курсами принимал эссенциальные фосфолипиды.

Наследственность: у деда по линии матери ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, у бабушки по линии отца также ишемическая болезнь сердца, ревматоидный артрит. В возрасте 10 лет лечился в ЦРБ г. Буинска с клиническим диагнозом: хронический холецистохолангит. В 2009 г. (14 лет) для верификации диагноза направлен в ДРКБ в отделение ревматологии, куда поступил с жалобами на снижение толерантности к физическим нагрузкам, эритематозную сыпь на лице по типу волчаночной эритемы, которая усиливалась после инсоляции и появилась за 6 мес до госпитализации, боли в животе разлитого характера, максимально в эпигастриальной области, тяжесть в правом подреберье.

При обследовании в биохимическом анализе выявлена гиперлипидемия (максимально цифры общего холестерина достигали 13,5 ммоль/л, ЛПНП выше 4,0 ммоль/л, ЛПВП менее 1,0 ммоль/л, при нормальных цифрах триглицеридов). В стационаре была проведена дифференциальная диагностика между системной красной волчанкой, аутоиммунными заболеваниями печени [титры антинуклеарных антител (ANA), антител к гладкой мускулатуре (AS-MA) в пределах нормы], стеатогепатитом, болезнями накопления (болезнь Гоше, гликогенозы), болезнью Вильсона – Коновалова.

Проведены инструментальные обследования: УЗИ ОБП (диффузные изменения печени по типу умеренно выраженного стеатоза), гепатосцинтиграфия (диффузное поражение печени, повышение накопления РФП, распределение контраста равномерное), биопсия печени (жировая дистрофия 2-й степени, умеренно выраженное диффузное мелко-, среднекапельное, преимущественно внутриклеточное ожирение. Фиброз F1).

ФГДС: недостаточность кардиального жома. Эрозии в пищеводе. Гастродуоденит. Консультирован генетиком (проведен генетический скрининг для выявления характерной мутации). Выставлен диагноз: гиперлипидемия IIa типа. Выписан из стационара с клиническим диагнозом: стеатогепатит с синдромом цитолиза на фоне гиперлипидемии IIa типа. В последующем ежегодно проходил обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении ДРКБ. Постоянно принимал гепатопротекторы (препараты УДЖК, эссенциальные фосфолипиды), статины принимал короткими курсами ввиду синдрома цитолиза). С 2013 г. отмечает повышение АД до 130/90 мм рт.ст., гипотензивные препараты не принимает. В 2013 г. переведен во взрослую сеть. В апреле 2013 г. обследовался и лечился в РКБ. Повторно проведена биопсия печени: ГИА-3. F1. Преимущественно мелкокапельная жировая дегенерация гепатоцитов. Повреждения желчных протоков нет. Заключение: стеатогепатит. Выписан с клиническим диагнозом: НАЖБП. Стеатогепатит с минимальной активностью на фоне нарушения липидного обмена (гиперлипидемия IIa типа), с исходом в фиброз печени. Эрозивный эзофагит. Дуоденогастральный желчный рефлюкс. В последнее время особого ухудшения самочувствия не отмечает. Периодически беспокоит чувство дискомфорта в правом подреберье.

Состояние при поступлении: удовлетворительное, телосложение нормостенического типа, удовлетворительного питания (ИМ=22). Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Краевая субктеричность склер. Со стороны костно-мышечной системы без видимых патологических изменений. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 16 в мин. Перкуторно: звук легочный. Тоны сердца ритмичные, достаточной громкости. ЧСС – 75 уд/мин. АД 120/80 мм рт.ст. За время наблюдения в стационаре АД в пределах нормы. Язык обложен белым налетом у корня, влажный. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, болезнен в правом подреберье незначительно. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул не нарушен. Мочеиспускание не нарушено.

Проведенные лабораторные и инструментальные исследования: ИФА СПИД, маркеры гепатитов, RW отрицательные.

Общий анализ крови: СОЭ – 2 мм/ч; лейкоциты – $4,94 \times 10^9$ /л; эритроциты – $4,83 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин – 176 г/л; тромбоциты – 204×10^9 /л; палочкоядерные нейтрофилы – 2, эозинофилы – 2, сегментоядерные нейтрофилы – 56, моноциты – 6, лимфоциты – 34.

Биохимический анализ крови: общий билирубин – 23–21 мкмоль/л; прямой билирубин – 5,0–5,0 мкмоль/л; общий белок – 74–91 г/л; глюкоза – 5,6 ммоль/л; АЛТ – 93–89 Е/л; АСТ – 64–48 Е/л; мочевины – 6,7 ммоль/л; остаточный азот – 30 мг/%; креатинин – 118 ммоль/л; мочевая кислота – 311 мкмоль/л; холестерин – 13,2–8,6–7,0 ммоль/л; ЛПНП – 4,0–3,8 ммоль/л; ТГ – 0,89 ммоль/л; ЛПОНП – 1,18 ммоль/л; щелочная фосфатаза – 168 МЕ/л; гамма ГТП – 21–17 Е/л.

Коагуллограмма от 17.01.20 г.: фибриноген А – 1,8 г/л; фибриноген В – отрицательно; ПТИ – 82%.

Общий анализ мочи от 17.01.20 г.: удельный вес – 1024; рН – 5,0; белок, сахар – отрицательные; лейкоциты – единичные в поле зрения; эритроциты – 0 в поле зрения; эпителий – единичный в поле зрения; соли отрицательные.

ЭКГ от 16.01.20 г.: синусовая тахикардия с ЧСС – 109 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

ФГДС от 01.2020 г.: патологии не выявлено.

УЗИ ОБП от 15.01.20 г.: УЗ-признаки увеличения печени (145×76 мм), умеренного стеатоза печени, сладж-синдром (желчный пузырь – взвесь, осадок).

Проведенное лечение: стол № 5, внутривенно глюкоза 5%, аскорбиновая кислота, тиоктовая кислота, физиологический раствор, самилекс, микрозим.

ГЛП IIβ типа: повышенное содержание β-ЛП, или ЛПНП, и пре-β-ЛП, или ЛПОНП. Наблюдается у больных с комбинированной семейной ГЛП, СД II типа с нефротическим синдромом.

ГЛП III типа проявляется повышением ЛПП и, как следствие, ХС и ТГ. Это довольно редкий вид нарушения липидного обмена. Больные с данным типом ГЛП имеют высокий риск развития атеросклероза.

ГЛП IV типа – гиперпре-бета-липопротеидемия. Преимущественно развивается во взрослом состоянии и представляет распространенный тип. Основное изменение в ЛП крови: повышенный уровень пре-β-ЛП (ЛПОНП) при нормальном или уменьшенном содержании β-ЛП (ЛПНП).

ГЛП V типа – гиперхиломикронемия и гиперпре-бета-липопротеидемия. Клинически проявляется теми же симптомами, как и при I типе гиперлипидемии, особенно на фоне жировой диеты. При этом характерно ожирение, диабет, часто встречается при злоупотреблении алкоголем.

Таким образом, можно сказать, что жирная печень (НАЖБ), также как и дислипидемия, – это путь к атеросклерозу. НАЖБ и атеросклеротический процесс – это два воспалительных процесса, две разные нозологические формы, но они развиваются по похожему механизму. НАЖБ обладает мульти-таргентными рисками коморбидной патологии, являясь фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, ишемический инсульт, атеросклероз. Особая роль в патогенезе НАЖБ принадлежит ожирению, сахарному диабету II типа и нарушению липидного обмена.

Представленный клинический случай демонстрирует пример семейной гиперлипидемии IIa типа, возможно врожденной, скорее всего, обусловленной неблагоприятными факторами во внутриутробном периоде, и позволяет рекомендовать обследование детей в более раннем возрасте при изменениях в биохимическом анализе крови. В соответствии с современными представлениями, это нарушение липидного обмена обычно возникает вследствие моногенных аутосомно-доминантных мутаций в одном из трех генов.

Уникальность гиперхолестеринемии IIa типа заключается в том, что наиболее частой причиной этой ГЛП бывает мутация в гене рецептора к липопротеинам низкой плотности (LDLR). Более того, это единственный тип, при котором не наблюдается увеличения триглицеридов в плазме. У 20% больных с СГХС мутации не выявляются.

В данном случае ребенок впервые обследовался в 3-летнем возрасте, но не исключается, что изменения в липидном спектре были уже раньше. На фоне выраженной гиперлипидемии развился стеатоз печени с дальнейшим исходом в стеатогепатит. У пациента имеется высокий риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, имеется тенденция к повышению АД.

Международные гайдлайны рекомендуют тестировать всех детей на липидные нарушения. Американская академия педиатрии (AAP) по профилактической медицинской помощи (2016) рекомендует проводить скрининг липидов у детей в возрасте от 9 до 11 лет. По Европейским рекомендациям каждый ребенок должен пройти обследование на холестерин во время осмотра в дошкольное учреждение. Дети с семейным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям или ГЛП у родственников 1-й или 2-й степени должны проходить скрининг липидов начиная с 2 лет.

Атерогенная дислипидемия выявляется у 50–80% больных с НАЖБ и имеет потенциальный риск развития эндотелиальной дисфункции и реноваскулярного повреждения. НАЖБ, особенно НАСГ, рассматривается как фактор гиперкоагуляции и тромбофилии при метаболическом синдроме. Увеличение компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких как ангиотензин II при НАЖБ, могут способствовать повреждению сосудов через увеличение окислительного стресса и в последующем – блокированию путей передачи инсулина и прогрессированию атеросклероза.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова, Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения / Л.И. Буторова. – М.: Форте принт, 2012. – 52 с.
2. Галеева, З.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? / З.М. Галеева, И.А. Гималетдинова, Н.Б. Амиров / Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, вып. 1. – С.55–59.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск сердечно-сосудистых заболеваний: метаанализ / G. Targher, Ch.D. Byrne, A. Lonardo [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Т. 2, № 6. – С.589–600. (Русское издание).
4. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиции современной медицины / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый [и др.]. – М., 2020. – С.7–35.
5. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей; пер. с англ.; под ред. В.Т. Ивашкина [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 58 с.

6. 2019. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Vol. 25 (5). – P.121–193.

REFERENCES

1. Butorova LI. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni kak proyavleniye metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, sovremennyye vozmozhnosti lecheniya [Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, features of clinical manifestation, principles of diagnosis, modern treatment options]. Moskva: Forte print [Moscow: Forte print]. 2012; 52 p.
2. Galeyeva ZM, Gimaletdinova IA, Amirov NB. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i aterogennaya dislipidemiya; Kakiye problemy voznikayut u kardiologa? [Non-alcoholic fatty liver disease and atherogenic dyslipidemia; What problems does a cardiologist have?] Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of modern clinical medicine]. 2014; 7 (1): 55-59.
3. Giovanni Targher, Christopher D Byrne, Amedeo Lonardo, Giacomo Zoppini, Corrado Barbui. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy: metaanaliz [Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis]. Journal of Hepatology (Russkoye izdaniye) [Journal of Hepatology (Russian edition)]. 2016; 2, 6 (65): 589–600.
4. Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT, Kuznetsova YeI. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni s pozitsii sovremennoy meditsiny [Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine]. Moskva [Moscow]. 2020; 7-35.
5. Yudzhin R Shiff, Maykl F Sorrel, Uillis S Meddrey Bolezni pecheni po Shiffu; Tsirroz pecheni i yego oslozhneniya; Transplantatsiya pecheni [Liver diseases according to Schiff; Liver cirrhosis and its complications; Liver transplantation]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2012; 583 p.
6. François Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(5): 121-193. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826