



Наследственные семейные гепатозы

Подготовили: асс.каф. Кисленко А.В.

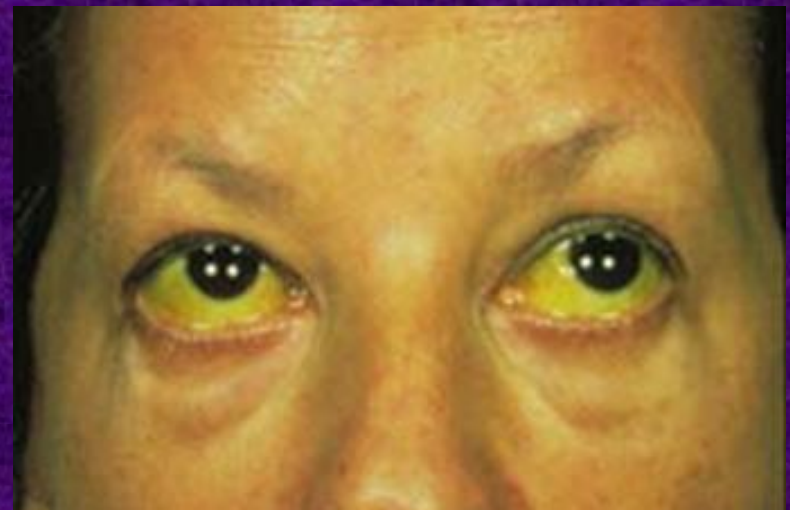
Алматы, 2015

Наследственные семейные гепатозы

- Это группа наследственно обусловленных заболеваний. В основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих во внутрипеченочном обмене билирубина. В результате этого нарушается один из процессов переработки билирубина и возникает желтуха.

К наследственным семейным гепатозам относятся:

- синдром Жильбера
- синдром Криглера-Найяра
- синдром Дабин-Джонсона
- синдром Ротора.



Патогенез



1 – кровь; 2 – гепатоциты; 3 – желчный каналец; 4 – неконъюгированный билирубин;
5 – эндоплазматический ретикулум; 6 – конъюгированный билирубин.

Рис.2. Патогенез синдрома: а) Криглера-Найяра 1 типа; б) Дабина-Джонсона; в) Жильбера

Синдром Криглера — Найяра

- Наследуемая негемолитическая желтуха с повышением уровня неконъюгированного билирубина вследствие врожденной недостаточности фермента печени — глюкоронилтрансферазы.

Эпидемиология

Синдром Криглера-Найяра I типа наблюдается у людей различных этнических групп, чаще у населения Азиатского региона

Частота возникновения заболевания: 1 случай на 1 млн. новорожденных

С одинаковой частотой синдром Криглера-Найяра встречается как у мальчиков, так и у девочек

Этиология

- Мутации гена ответственного за активность глюкуронилтрансферазы, который локализуется на второй паре (ген UGT1A1) и состоит из 5 экзонов. Мутация в каждом из которых может привести к данному синдрому .
- Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Патогенез

- Гипербилирубинемия является следствием нарушения или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин с глюкуроновой кислотой, обусловленного отсутствием или значительной недостаточностью фермента глюкуронилтрансферазы.

Выделяют : I – тип и II –тип

I-й тип

- полное отсутствие активности глюкуронилтрансферазы: образование неполноценного фермента уридиндифосфатглюкуронидазы, который разрушается. В связи с чем реакции глюкуронизации билирубина не происходит и непрямой билирубин накапливается в организме.

Клиника

- гипербилирубинэмия , как правило развивается на 2 -3 сутки после рождения и затем неуклонно нарастает (повышение неконъюгированного билирубина сыворотки крови в 15 – 50 раз выше нормы)
- желтушность склер и кожных покровов
- судороги
- опистотонус
- нистагм
- атетоз



- нарушение умственного развития (билирубиновая энцефалопатия)
- на ЭЭГ регистрируется медленная активность в задних долях и параксизмальная активность
- биохимические показатели: уровень билирубина в крови выше 200 мкмоль/л.
- в желчи полностью отсутствует конъюгированный билирубин
- назначение фенобарбитала с целью стимуляции глюкуронтрансферазы печени не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина, улучшение наступает на фоне длительной фототерапии, в течении 10-16 ч в день

Билирубиновая энцефалопатия

1 фаза

Угнетение безусловно-рефлекторной деятельности (апатия, вялость, сонливость), ребенок начинает плохо сосать, лежит в расслабленной позе, резко реагирует на слабые раздражители, дыхание становится редким с длительными периодами остановки.

Характерно: монотонный крик, срыгивания, рвота, «блуждающий взгляд», цианоз.

2 фаза

Длится от нескольких дней до нескольких недель. Развивается клиническая картина поражения ядер головного мозга. Наблюдаются спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом. Характерно вынужденное положение тела с «негнуцимся» конечностями и сжатыми в кулаки кистями. Ребенок пронзительно кричит, выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение видимой реакции на звук, сосательного рефлекса. Наблюдаются нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, судороги.

3 фаза

Период ложного благополучия. Явления спастичности полностью или частично исчезают.

4 фаза

На 3-5 месяце жизни формируются стойкие неврологические нарушения: параличи, парезы, нистагм, атетоз. Грубое отставание в физическом и психическом развитии: ребенок не держит голову, не реагирует на голос матери и другие звуковые раздражители; не следит за игрушкой.

II-й тип (синдром Ариаса)

Активность фермента менее 20 % от нормальной.

Заболевание так же обусловлено мутациями в кодирующей последовательности гена UGT1A1.

Сопровождается более слабой желтухой с 5 – 20-кратным повышением неконъюгированого билирубина.

Отличительная черта – уменьшение на две трети сывороточной концентрации билирубина при применении фенобарбитала в течении 2-3 недель.

Диагностика

1. ДНК-диагностика: основана на поиске мутаций во всех экзонах гена UGT1A1, анализе промоторной области, а также косвенная ДНК-диагностика с использованием трёх полиморфных ДНК-маркеров, лежащих в районе локализации гена.

2. Проба с фенобарбиталом - определение фракций билирубина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Лечение

- Индукторы микросомальных ферментов: фенобарбитал до 5 мг/кг сутки, а после 12 лет и глутетимид. (эффективен при втором типе). Перспективным видится применение цитохромов
- Гемосорбция
- Фототерапия - разрушение билирубина, фиксированного в тканях, тем самым освобождаются периферические рецепторы, которые могут связать новые порции билирубина, предотвращается его проникновение через гематоэнцефалический барьер. Фотоисточник помещают на расстоянии 40 — 45 см над телом (процедуру проводить только в кювезе при контроле температуры). Фотодеградацию билирубина усиливает рибофлавин, являющийся даже во внутриклеточной концентрации хромофором. Фототерапия значительно эффективней при одновременном проведении сеансов оксигенобаротерапии, так как кислород усиливает декомпозицию билирубина. Даже при хорошем эффекте фототерапии в течение первых двух десятилетий жизни может развиваться ядерная желтуха. Поэтому фототерапию следует рассматривать как подготовку к трансплантации печени (при 1 типе)

- Плазмаферез
- Трансплантация печени - принципиально улучшает прогноз заболевания, т.к. способствует нормализации обмена билирубина.
- Выведение конъюгированного билирубина (усиленный диурез, активированный уголь как адсорбент билирубина в кишечнике)
- Использование достаточной водной нагрузки (профилактика синдрома сгущения желчи)
- Избегать провоцирующих факторов (инфекции, перегрузки), препаратов — конкурентов глюкоронирования или вытесняющих билирубин из связи с альбумином (пероральные контрацептивы, сульфаниламиды, гепарин, салицилаты). Следует избегать состояний, сопровождающихся повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ацидоз);

Кровопускания, обменные переливания крови, плазмаферез, которые применяются для снижения уровня билирубина в крови, менее эффективны. Желтуха сохраняется в той или иной степени в течение всей жизни.

Синдром Жильбера



Синдром Жильбера

- Пигментный гепатоз, характеризующийся умеренным интермиттирующим повышением содержания не связанного (непрямого) билирубина в крови вследствие нарушения внутриклеточного транспорта билирубина в гепатоцитах к месту его соединения с глюкуроновой кислотой(нарушение захвата билирубина синусоидальной мембраной гепатоцитов), а также снижением ее активности .
- Доброкачественная, хронически протекающая болезнь была впервые диагностирована в 1901 году французским гастроэнтерологом Огюстеном Николя Жильбером.

- Самая частая форма наследственного пигментного гепатоза, которая выявляется у 7-10 % населения земли. Синдром распространён среди европейцев (2-5%), азиатов (3%) и африканцев (36%).

Заболевание впервые проявляется в юношеском и молодом возрасте, в 8-10 раз чаще у мужчин.

Патогенез

- нарушение захвата билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, (недостаточность **билитранслоказы**)
- нарушение его транспорта **глутатион-S-трансферазой**, доставляющей неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов,
- неполноценность фермента микросом **уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ)**, при помощи которого осуществляется конъюгация билирубина с глюкуроновой и другими кислотами.
- Особенностью является увеличение содержания неконъюгированного билирубина, который не растворим в воде, но хорошо растворим в жирах, поэтому может взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности головного мозга, чем объясняется его нейротоксичность

Диагностика

- «печеночная маска» (желтуха),
- ксантелазмы век,
- периодичность симптомов.

Диагностика

- Типично усиление желтухи после инфекций, эмоциональной и физической нагрузки, приема анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, левомицетина, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола, т.е. после приема тех препаратов, в метаболизме которых участвует УДФГТ. Кроме того, желтуха может усиливаться после голодания, рвоты.
- Редко обнаруживают пигментацию лица, пигментные пятна на коже.
- Обычными являются тяжесть в правом подреберье, диспептические явления, астеновегетативные расстройства.
- Нормальная активность АЛАТ/АСАТ
-

- В 20 % случаев при синдроме Жильбера обнаруживают умеренное увеличение печени;
- в 30 % случаев — холецистит, в том числе калькулезный, холангит;
- в 42 % случаев — дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди;
- в 12,5 % случаев — хронический гепатит
- в 7,4 % случаев — жировую дистрофию печени;
- в 0,7 % случаев — гемангиомы печени.
- Около 60% от общего числа пациентов сталкиваются с характерным увеличением печени, а около 10% - с изменением размеров селезенки. В целом же, выраженность симптомов болезни Жильбера напрямую зависит от концентрации билирубина в крови больного.
- Синдром Жильбера повышает риск развития ЖКБ.

Разработаны и специальные тесты для диагностики синдрома Жильбера:

- Ограничение калорийности пищи до 400 ккал/сут или голодание в течение двух суток приводит к увеличению показателя свободного билирубина в крови.
- Внутривенное введение 40 мг никотиновой кислоты способствует снижению осмотической стойкости эритроцитов и увеличению уровня билирубина в крови.
- Прием фенобарбитала 3 мг/кг/сут в течение 5 дней при синдроме Жильбера инициирует снижение уровня билирубина в крови, так как препарат индуцирует активность УДФГТ.
- Применяют так же рифампициновый тест: после введения 900 мг рифампицина у пациентов с синдромом Жильбера уровень билирубина в крови значительно повышается.

Морфология

- Морфологические изменения в печени характеризуются жировой дистрофией гепатоцитов и накоплением желтовато-коричневого пигмента липофусцина в печёночных клетках, чаще в центре долек по ходу желчных капилляров
- Усиленное образование липофусцина считают приспособительным механизмом, так как этот пигмент является результатом реакции аутооксидации металлофлавопротеидов и является одним из источников энергии в гепатоците.
- При гистологическом исследовании у 20–24 % больных обнаруживают сопутствующую патологию печени различной тяжести.

Лечение

- Диетотерапия
- Режим щажения (физического и психо-эмоционального)
- Медикаментозное щажение (исключить ГКС, салицилаты, сульфаниламиды, диакарб, ментол)
- Валокардин 1 кап/год жизни у детей, у взрослых 20-30 кап 3 раза в сутки при билирубинемии выше 2-3 норм
- Применение УДХК (урседезоксихолевой кислоты) профилактика и лечение желчекаменной болезни 10 -12 мг/кг/сут. Курс 3 мес. в сочетании с слабительными и адсорбентами
- Кроме того показано : покой, обильное, калорийное питание, в том числе побольше сладкого. Диета с ограничением продуктов, содержащих консерванты. Витамин В6 5% - 1 мл. в/м № 10-15, особенно при тревожных состояниях.

Основным средством лечения является фенобарбитал при билирубинемии более 4- 5 норм. Его эффективность объясняется тем, что препарат индуцирует активность УДФГТ, способствует пролиферации гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличению пула Y- и Z-лигандов.

Недостатками фенобарбитала являются седативный эффект, извращение метаболизма препаратов, экскретирующихся в виде глюкуронидов, стимуляция метаболизма стероидных гормонов.

Свойством индукции активности УДФГТ обладает так же флумацинол, который более известен практическим врачам под торговым названием **зиксорин**. Однако препарат давно исчез из аптек. Таким образом, реальными препаратами, показанными при синдроме Жильбера, являются галстена и цитраргинин.

Прогноз

- Прогноз благоприятный.
- Гипербилирубинемия сохраняется пожизненно, однако не сопровождается повышением смертности.
- Прогрессирующие изменения в печени обычно не развиваются.
- При лечении фенобарбиталом или кордиамином уровень билирубина снижается до нормы.
- Отмечена высокая чувствительность больных к различным гепатотоксическим воздействиям (алкоголь, многие лекарства и др.).
- Возможно развитие воспаления в желчевыводящих путях, желчнокаменной болезни, психосоматических расстройств.

Дифференциальная диагностика

Критерии	Синдром Жильбера	Синдром Криглера – Найяра I -тип	Синдром Криглера – Найяра II - тип
Билирубин	17 - 85	Больше 340	170 - 340
Глюкуронтрансфераза	50%	0	10%
Моноглюкорониды билирубина	40%	0	95%
Риск развития ядерной желтухи	нет	да	редко
Наследственность	Аутосомно-доминантное	Аутосомно-рецисивное	Аутосомно-рецисивное
Эффект от фенобарбитала	да	нет	да

Синдром Дабина - Джонсона

Хроническое доброкачественное заболевание, проявляющееся непостоянной желтухой с повышением уровня преимущественно конъюгированного билирубина и билирибинурией. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, распространён преимущественно на Среднем Востоке среди иранских евреев.



ЭТИОЛОГИЯ

В основе синдрома Дабина-Джонсона (семейной хронической идиопатической желтухи с неидентифицированным пигментом в печеночных клетках) лежит врожденный дефект нарушения экскреторной функции гепатоцитов (постмикросомальная гепатоцеллюлярная желтуха). При этом нарушается экскреция билирубина из гепатоцитов, что приводит к регургитации конъюгированного билирубина в кровь (развивается конъюгированная гипербилирубинемия). Наряду с дефектом экскреции билирубина отмечается нарушение экскреции бромсульфалеина, бенгальской розовой, холецистографических средств. Экскреция желчных кислот не нарушается.

Клиника

- У большинства больных протекает без симптомов, и впервые выявляться только при биохимическом исследовании крови (повышение уровня билирубина).
- Периодически возникающее желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек (в том числе глаз). Желтуха неяркая.
- Легкое потемнение мочи (в сравнении с нормой).
- Возможно возникновение чувства тяжести в правом подреберье.
- В редких случаях тошнота, рвота.
- Редко — боли в животе.

Диагностика

- Анализ анамнеза и жалоб заболевания: характерна периодически возникающая желтуха при отсутствии других жалоб и нарушений.
- Наследственность: характерны аналогичные симптомы у одного из родителей.
- При осмотре: увеличение печени.
- Биохимический анализ крови: повышение уровня билирубина в крови (прямой фракции).
- Общий анализ мочи — появление уробилиногена.
- В кале увеличивается уровень стеркобилина.
- При биопсии печени (взятие кусочка ткани для исследования) обнаруживаются участки отложения пигмента меланина коричневого цвета — “шоколадная печень”. Причина этого явления не выяснена.

Лечение

Заболевание в лечении не нуждается, т.к. протекает легко, не влияет на здоровье человека и не имеет последствий.

При появлении желтухи, для ее уменьшения, возможно назначение:

- желчегонных средств (в том числе препаратов урсодезоксихолиевой кислоты);
- кишечных сорбентов и слабительных.

Синдром Ротора

Доброкачественная семейная хроническая конъюгированная гипербилирубинемия.

Напоминает синдром Дабина-Джонсона. Основным отличием ее от последнего служит отсутствие коричневого пигмента в гепатоцитах. Изучение семейного анамнеза позволяет предположить возможность аутосомного наследования.



Патогенез. Гипербилирубинемия развивается за счет конъюгированного билирубина.

Морфологические изменения. В биоптате печени изменений не обнаруживается. В отличие от предыдущей желтухи, отсутствует бурый пигмент.

Проявляется интермиттирующей желтухой.

Заболевание выявляется с детства: нарастает билирубин, повышается содержание копропорфирина в моче, задерживается бромсульфалеин, желчный пузырь в данном случае контрастируется.

У большинства болезнь протекает бессимптомно.

Диагностика.

Желчный пузырь при холецистографии контрастируется, а при бромсульфалеиновой пробе вторичного повышения концентрации красителя не происходит. Причиной задержки бромсульфалеина при этом оказывается скорее не нарушение экскреции, свойственное синдрому Даби-на-Джонсона, а нарушение поглощения препарата печенью.

При исследовании лидофенином печень, желчный пузырь и желчные протоки визуализируются.

Общий уровень копропорфиринов в моче повышен как при холестазе. Изомер типа I копропорфирина в моче составляет приблизительно 65% всех копропорфиринов.

При электронной микроскопии могут выявляться патологические изменения митохондрий и пероксисом.

Основными профилактическими мерами для предупреждения синдрома Ротора являются:

- соблюдение диеты;
- избегание эмоциональных нагрузок;
- ограничение физических нагрузок.

К повышению в крови уровня билирубина приводят следующие факторы:

- инфекция;
- стресс;
- прием лекарств;
- злоупотребление алкоголем.

На сегодняшний день особого лечения у детей с синдромом Ротора не разработано. Необходимо, чтобы ребенок соблюдал определенный щадящий режим. Следует исключить эмоциональные и чрезмерные физические нагрузки.

СПАСИБО ЗА ВПИМАНИЕ !

Литература

- Руководство по педиатрии / под редакцией Баранова А.А. — Т :Врожденные и наследственные заболевания/ под редакцией Новикова П.В.
- Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — 536 с.
- Гончарик И.И., Кравченко Ю.С. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика // Клиническая медицина. — 2001. — № 4. — С. 40-44.
- Интернет ресурс:
http://www.internist.ru/sessions/video/30session/30session_12_14.html Видеолекция профессора Рейзис А.Р. «Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия».