

АО «Медицинский Университет Астана»

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПИГМЕНТНЫЕ ГЕПАТОЗЫ

Выполнила: *Шамрай В.Ю.*

6/114 ВБ

Проверила: *Нагаибаева М.К.*

Астана - 2015

***Пигментные гепатозы (доброкачественные гипербилирубинемии)*** — заболевания, связанные с наследственным нарушением обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза.

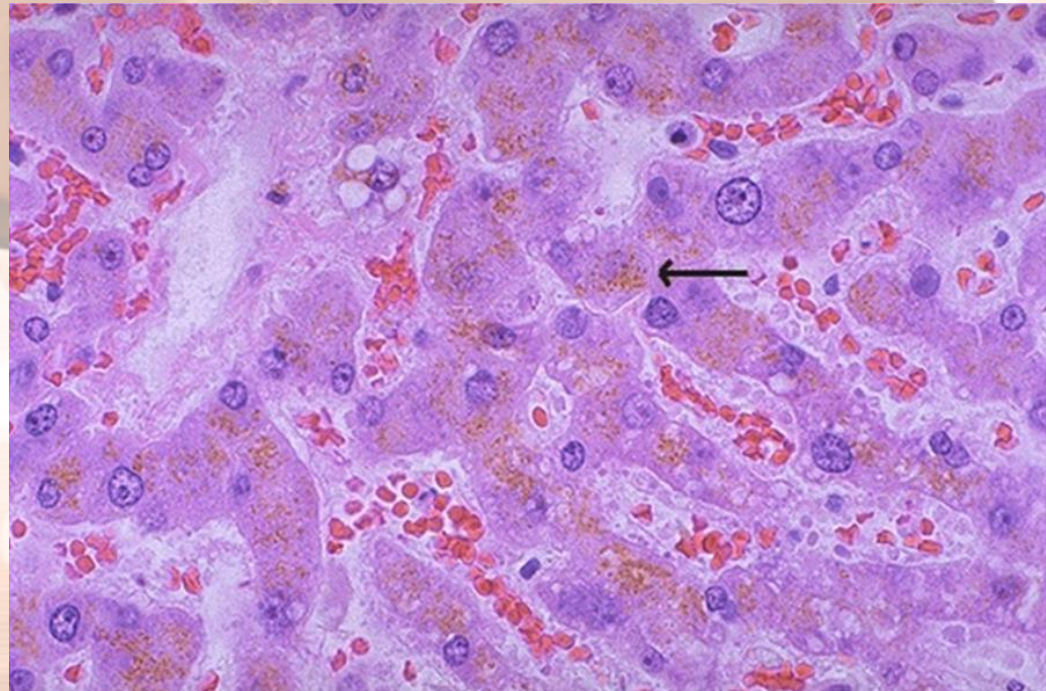
# **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

- **сохраняет гистологическое строение, близкое к норме, каких-либо признаков диспротеиноза, некроза печеночных клеток, как правило, нет.**
- **не выявлено грубых морфологических изменений**
- **Патогномонично - накопление липофусцина**



# *Накопление липофусцина*

- накопление в печеночных клетках **по ходу желчных капилляров мелкого золотистого и желтовато-коричневого пигмента.**



- **Пигмент концентрируется преимущественно в центре долек, а в случае особенно большого накопления - в промежуточных и периферических отделах долек.**
- *При гипербилирубинемии типа синдрома Жильбера* - **накопление пылевидного золотистого коричневого пигмента .**
- *При синдроме Дабина—Джонсона* - **накопление в центре долек более грубых зерен темно-коричневого пигмента.**



## **Гистохимические свойства, характерные для хромолипоидов — липофусцинов:**

- Пигмент окрашивается **черным суданом** в парафиновых срезах, что свидетельствует о присутствии в нем **фосфолипидов**.
- **положительный тест Шморля** - восстанавливает феррицианид в феррацианид.
- Гранулами пигмента **красноватого оттенка** может указывать на присутствие **высокомолекулярных ненасыщенных жирных кислот**.
- **ШИК-реакция** и реакция **тетразониевого сочетания отрицательны**.
- **Активность окислительных ферментов** в центре долек, где происходит максимальное накопление пигмента, **понижается**.

- В стенках синусоидов установлена **умеренная реакция на щелочную фосфатазу.**
- **Активность фермента заметна только в синусоидах,** окружающих центральные вены, а также расположенных вблизи портальных трактов. **В печеночных клетках** активность фермента отсутствует.
- При реакции на **кислую фосфатазу** активность фермента оказалась **более высокой** в центре долек, чем на периферии, там, где концентрируются гранулы липофусцина.
- Накопление липофусцина нередко сочетается со своеобразной мелкокапельной (мелкозернистой) **жировой дистрофией.**
- Эти капельки жира, образующиеся при **распаде клеточных ультраструктур (митохондрий),** в дальнейшем превращаются в зерна липофусцина.
- Таким образом, **пылевидное ожирение** можно рассматривать как **стадию образования липофусцина.**
- В пунктатах печени с **наибольшим отложением пигмента** **жировая дистрофия** или отсутствует, или бывает **очаговой.**



# При электронно-микроскопическом исследовании

- **Разрежение цитоплазмы; она выглядит оптически прозрачной с большим количеством крупных вакуолей диаметром до 1,5—2 мкм.**
- **Эндоплазматическая сеть представлена везикулярными фрагментами, среди которых можно различить отдельные структуры, образованные зернистыми мембранами.**
- **Митохондрии плотные, кристы выделяются нечетко. Отложение плотного глыбчатого материала, по-видимому, кальциевых солей.**



# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- имеют **семейный характер** и обусловлены
- **недостаточностью ферментов, ответственных за захват, конъюгацию или экскрецию билирубина**
- **Гипербилирубинемия** вызвана преимущественно нарушением одной из фаз **внутрипеченочного обмена билирубина.**

# Основными заболеваниями являются

- Синдромы Жильбера
- Синдром Криглера—Найяра
- Синдром Дабина—Джонсона
- Синдром Ротора



# СИНДРОМ ЖИЛЬБЕРА

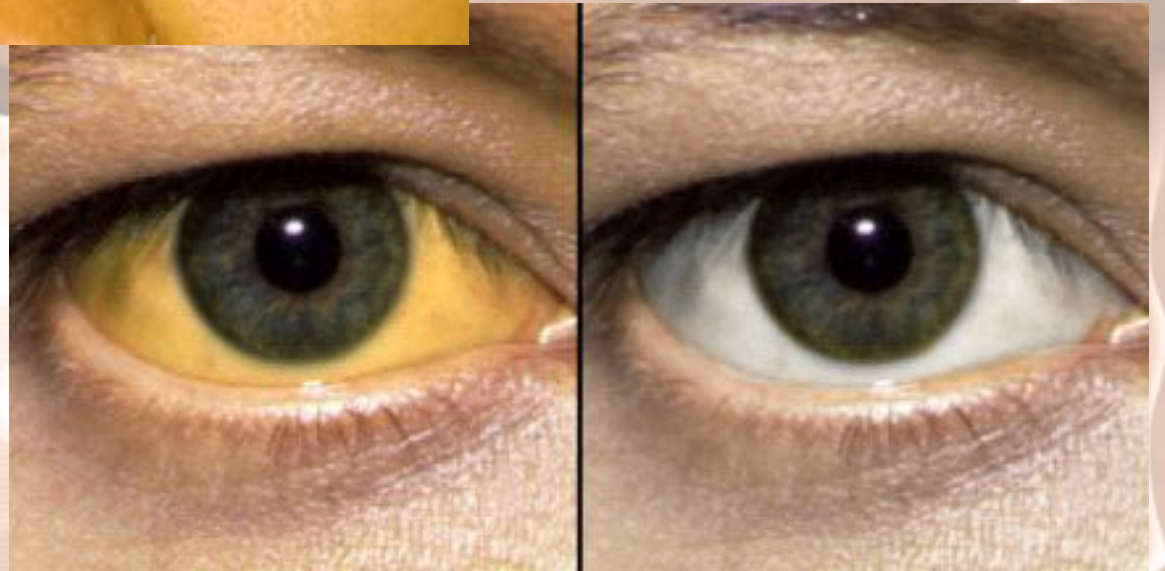
- Заболевание, которое обусловлено мутацией гена, кодирующего фермент уридиндифосфат.
- Генетически обусловленного понижения захвата и конъюгации билирубина.
- Выявляется в детском и юношеском возрасте до 25 лет
- Мужчины и женщины – 10:1
- Врачи, студенты-медики, инженеры.

# Синдром Жильбера характеризуется следующими факторами:

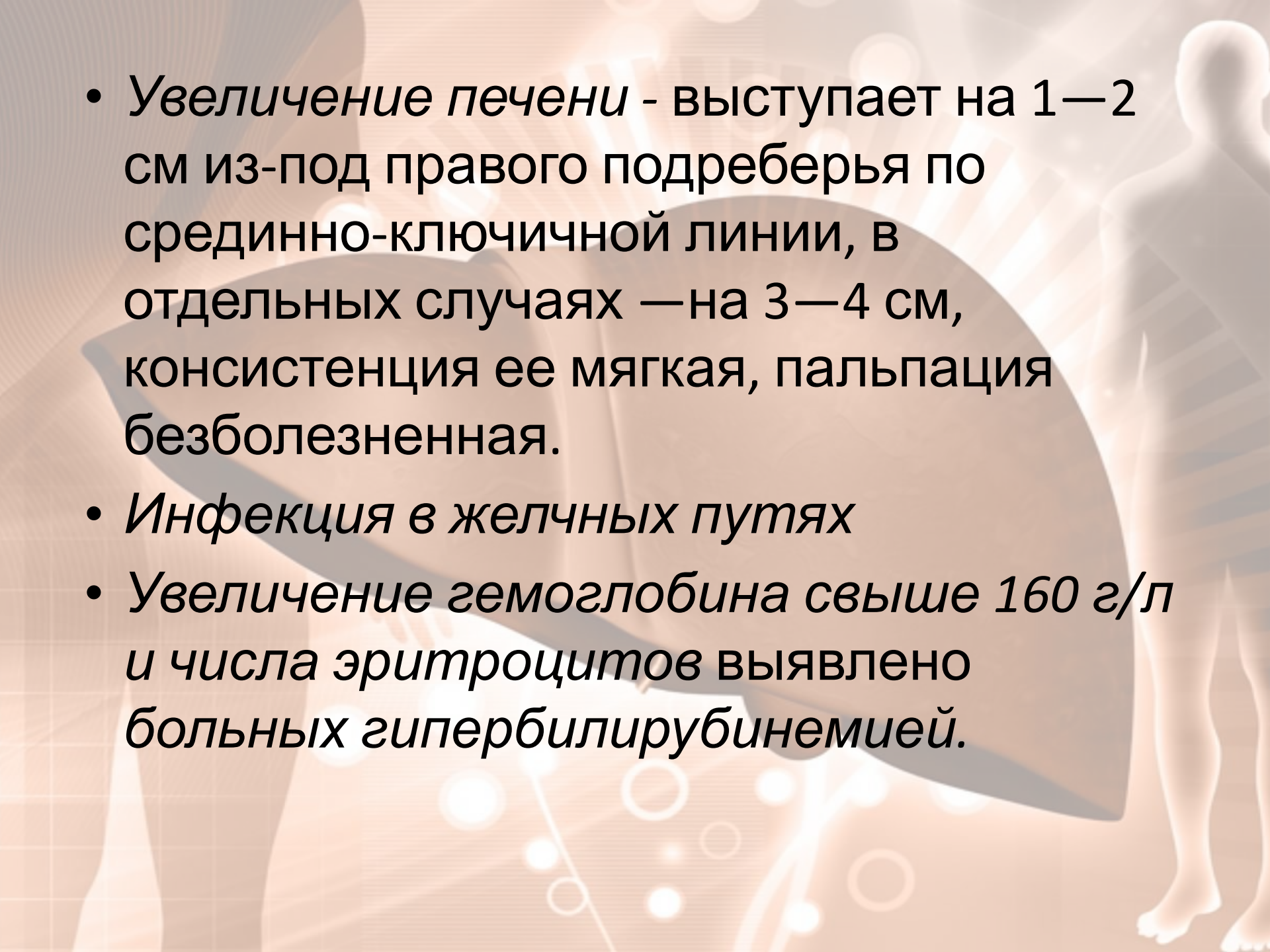
- Частичная недостаточность глюкуронилтрансферазы (активность порядка тридцати процентов от нормы)
- Умеренное повышение содержания билирубина в крови
- Уменьшение повышенного билирубина под воздействием фенобарбитала
- Отсутствие других морфологических или функциональных изменений печени
- Аутосомно – доминантный тип наследования



- *Желтуха - иктеричность склер.*  
Характерна матово-желтушная кожа, особенно лица. Характерна триада: печеночная маска, ксантелазмы век и желтый цвет кожи.
- *Боль или чувство тяжести в правом подреберье наблюдаются часто, особенно в периоды обострений.*
- *Диспепсические явления*
- *Астеновегетативные расстройства: депрессия, неспособность концентрировать внимание, быстрая утомляемость, слабость, головокружение, потливость, плохой сон, неприятные ощущения в области сердца — наблюдаются почти постоянно.*





- 
- *Увеличение печени* - выступает на 1—2 см из-под правого подреберья по срединно-ключичной линии, в отдельных случаях — на 3—4 см, консистенция ее мягкая, пальпация безболезненная.
  - *Инфекция в желчных путях*
  - *Увеличение гемоглобина свыше 160 г/л и числа эритроцитов выявлено больных гипербилирубинемией.*





# Синдром Криглера - Найяра

- Синдром Криглера - Найяра - врождённая наследственная злокачественная **неконъюгированная гипербилирубинемия**, характеризующаяся **желтухой и тяжёлым поражением нервной системы.**
- С равной частотой встречается у мальчиков и девочек.
- Тип наследования аутосомно-рецессивный

# Этиология

- Относится к разряду печеночных паренхиматозных желтух. Характер течения зависит от типа (разновидности) синдрома. В основе заболевания лежит генетический дефект, наследуемый по **аутосомно-рецессивному** типу и заключающийся в частичном или полном отсутствии **глюкуронилтрансферазы**.



# Патогенез

- Гипербилирубинемия является следствием нарушения конъюгации в печени билирубина с глюкуроновой кислотой, обусловленного отсутствием или значительной недостаточностью фермента **глюкуронилтрансферазы**.

# Выделяют два варианта синдрома:

- **1-й тип: полное отсутствие активности глюкуронилтрансферазы.** Обусловлен мутациями в кодирующей последовательности гена UGT1A1, что приводит к образованию не полноценного фермента уридиндифосфатглюкуронидазы, который разрушается. В связи с чем реакции глюконизации билирубина не происходит и **непрямой билирубин накапливается** в организме, в том числе **ядрах серого вещества**, обуславливая тяжёлую клинику заболевания.



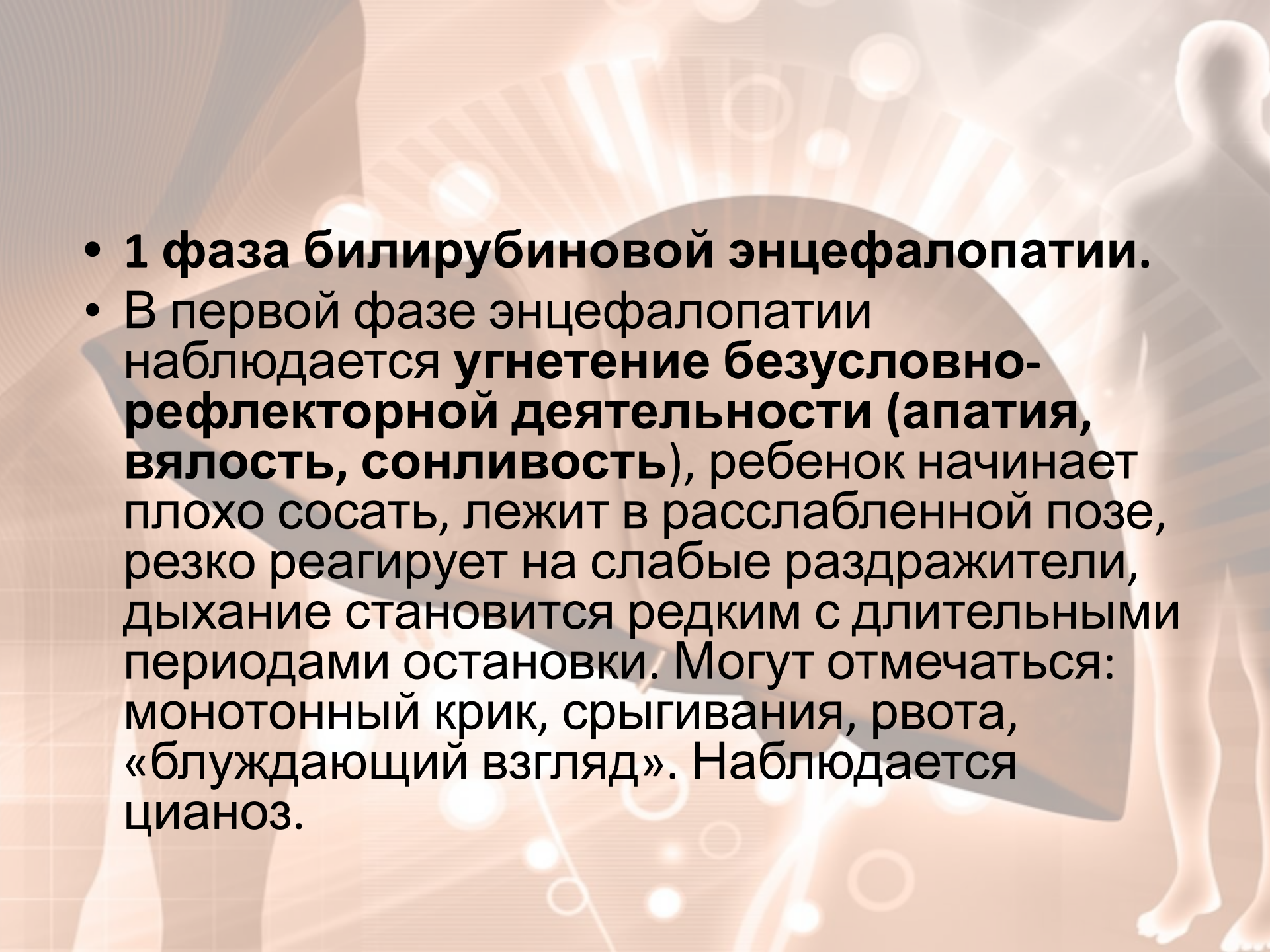


- **2-й тип: синдром Ариаса** - активность фермента менее 20 % от нормальной. Заболевание также обусловлено мутациями в кодирующей последовательности гена UGT1A1. Больные часто являются компаундгетерозиготами, имеющими в одной хромосоме инсерцию в промотере, а в другой миссенс-мутацию в экзоне. Кроме того описаны пациенты несущие инсерции в промоторной области гена UGT1A1 в гомозиготном состоянии в сочетании со структурной мутацией в экзоне.



# СИМПТОМЫ СИНДРОМА КРИГЛЕРА - НАЙЯРА

- **I тип:** характеризуется злокачественный прогрессирующим течением. Манифестация наступает в первые часы жизни.
- **Клинические проявления:** желтушность склер и кожных покровов, судороги, опистотонус, нистагм, атетоз, замедление 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. В отсутствии лечебных мероприятий больные погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи.

- 
- **1 фаза билирубиновой энцефалопатии.**
  - В первой фазе энцефалопатии наблюдается **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. Могут отмечаться: монотонный крик, срыгивания, рвота, «блуждающий взгляд». Наблюдается цианоз.



- **2 фаза билирубиновой энцефалопатии.**
- Вторая фаза продолжается от нескольких дней до нескольких недель. В этой фазе развивается клиническая картина поражения **ядер головного мозга**. Наблюдаются **спастичность, ригидность затылочных мышц, вынужденное положение тела с опистотонусом.**
- Характерно вынужденное положение тела с **«негнущимися» конечностями и сжатыми в кулаки кистями**. Ребенок пронзительно кричит, у него отмечается выбухание большого родничка, подергивание мышц лица, крупноразмашистый тремор рук, исчезновение видимой реакции на звук, сосательного рефлекса. Наблюдаются нистагм, апноэ, брадикардия, летаргия, судороги.



VrachFree.ru  
Бесплатный врач



- **3 фаза билирубиновой энцефалопатии.**
- **Третья фаза период ложного благополучия.** Явления спастичности полностью или частично исчезают.
- **4 фаза билирубиновой энцефалопатии.**
- В четвертой фазе (на 3-5 месяце жизни) формируются **стойкие неврологические нарушения: параличи, парезы, нистагм, атетоз.** Наблюдается грубое отставание в физическом и психическом развитии: ребенок не держит голову, не реагирует на голос матери и другие звуковые раздражители; не следит за игрушкой.
- Смерть пациентов при синдроме I типа обусловлена развитием билирубиновой энцефалопатии и наступает в течение первых 2 лет жизни. В редких случаях больные с синдромом Криглера-Найяра I типа доживают до подросткового возраста.

- **II тип:** занимает промежуточное положение по тяжести клинических проявлений между синдромом Криглера-Найяра I типа и синдромом Жильбера. Манифестация наступает несколько позже, чем при I типе, от нескольких месяцев до первых лет.
- У ряда больных желтуха может не проявляться до подросткового возраста, и **неврологические осложнения наблюдаются редко**; в некоторых случаях клиническая симптоматика отсутствует. Клинические проявления сходны с 1 типом, но **менее тяжёлые**. Редко, при интеркуррентных инфекциях или в условиях стресса у больных с синдромом Криглера-Найяра II типа может возникать билирубиновая энцефалопатия.
- **Биохимические показатели:** уровень билирубина в крови **менее 200 мкмоль/л**. Желчь пигментирована и содержит **билирубин-глюкуронид**. Проба с фенобарбиталом положительная.



# Синдром Дабина-Джонсона

- Синдром Дабина-Джонсона – хроническое наследственное заболевание, проявляющееся **непостоянной желтухой**.
- Синдром Дабина-Джонсона имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

# Этиология

- Генетический дефект заключается в появлении мутации в гене, кодирующем белок, который является ионным каналом, транспортером органических анионов (сМОАТ).
- В результате гепатобилиарный транспорт билирубина и органических анионов нарушается. В крови увеличивается содержание фракции **конъюгированного билирубина**, в моче – **билирубинурия**.



# Патогенез

- Основным звеном патогенеза является нарушение **экскреции пигмента из гепатоцитов**, приводящее к **регургитации билирубина**.

# Клиника

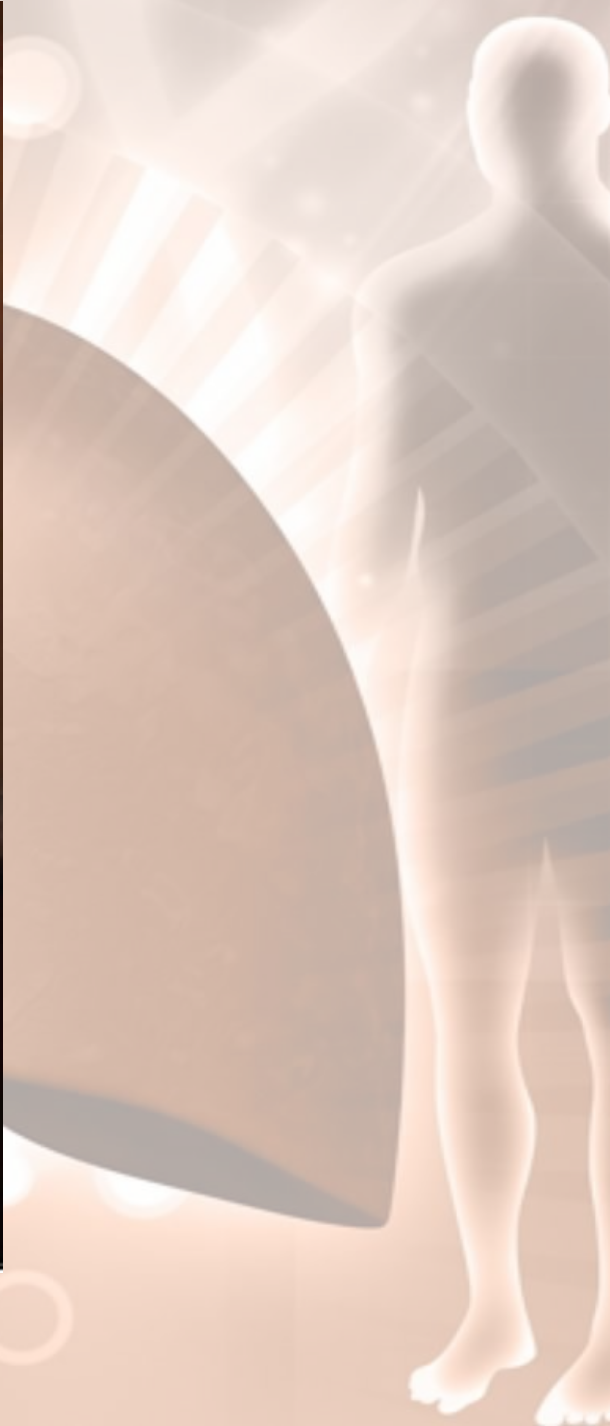
- Синдром Дабина - Джонсона - очень редкое заболевание, встречающееся преимущественно **у мужчин** молодого возраста, в некоторых случаях - с рождения. Клиническая симптоматика более ярко выражена, чем при других формах гипербилирубинемии.
- Отмечают **повышенную утомляемость, плохой аппетит, боли в правом подреберье вплоть до колик, поносы.**
- Желтуха **непостоянной** и сопровождалась **нерезким кожным зудом.**
- **Диспепсические кризы** чаще, **самочувствие всегда плохое.** В двух наблюдениях диспепсическим расстройством предшествовал 2-3-дневный продромальный период с легкой гиперемией зева, субфебрильной температурой. У некоторых больных заболевание десятилетиями протекает бессимптомно. Печень **нормальных размеров** или выступает на 1-2 см из-под края реберной дуги.





- Печень больных не может адекватно экскретировать **билирубин, бромсульфалсин и контрастные препараты** для холецистографии.
- Вследствие этого выявляют отклонение от нормы содержания билирубина, бромсульфал ей новой пробы и активности щелочной фосфатазы, а также частое отсутствие тени желчного пузыря при холецистографии.
- При раздельном исследовании фракции билирубина преобладает прямой билирубин. В соответствии с этим при синдроме Дабина-Джонсона наблюдается бипирубинурия.





# Синдром Ротора

- **Синдром Ротора (Rotor syndrome) - наследственный пигментный гепатоз – напоминает легкую форму синдрома Дабина – Джонсона - дефект экскреции билирубина менее выражен.**
- **Отличия: отсутствие 2-го пика на кривой выделения бромсульфалеина, обнаруживается желчный пузырь при холецистографии, не происходит образования тёмного пигмента в печеночных клетках.**





- Для наследственного синдрома Ротора характерна **прямая гипербилирубинемия без нарушения активности печеночных ферментов.**
- Синдром Ротора, как правило, возникает в детском возрасте, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- В гепатоцитах находят признаки **жировой дистрофии.**



- 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.

# Лечение

- Терапия врожденных функциональных гипербилирубинемий пока неэффективна.
- Больных с наследственными гепатозами следует предупредить о необходимости полностью исключить из **употребления алкогольные напитки**, придерживаться разумной щадящей диеты, избегать **острых блюд и физического переутомления**; им не следует назначать лекарства, обладающие **токсическим действием на печень**.



- Учитывая наследственный характер врожденных функциональных билирубинемий, в их профилактике большое место занимают **медико-генетические консультации**, так как специалисты-генетики могут оценить риск возникновения этих заболеваний у потомства и не рекомендовать родителям, страдающим функциональными повышениями уровня билирубина в крови, иметь детей, если **риск передачи заболевания детям достаточно высок.**



СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ =)

