Синдром Найяра-Криглера

Синдром Жильбера

билирубин

- **Билирубин** (от лат. *bilis* — жёлчь и лат. *ruber* — красный) — один из жёлчных пигментов

- Билирубин является одним из промежуточных продуктов распада гемоглобина, происходящего в макрофагах селезёнки, печени и костном мозге

- концентрация у здорового человека 3,4 — 22,2 мкмоль/л

- Билирубин слаборастворим в воде, в плазме билирубин первично появляется в неконъюгированной форме, связанный с альбумином - **непрямой, свободный билирубин**.
- Неконъюгированный билирубин не может проникнуть через почечный барьер. В печени происходит переход билирубина от альбумина на синусоидальную поверхность гепатоцитов. В клетках печени непрямой билирубин подвергается энзиматической конъюгации с *глюкуроновой кислотой* и превращается в билирубинмоно- и билирубиндиглюкоронид -**конъюгированный, прямой, связанный билирубин**. Конъюгированный билирубин водорастворим, он поступает с желчью в желчный пузырь или непосредственно в кишечник. Здесь билирубин теряет глюкуроновую кислоту и восстанавливается,

Желтуха или иктеричность,основной признак повышения уровня билирубина в крови >30мкмоль/л

- Обусловленная обструкцией желчных путей -*подпеченочная*;
- Обусловленная поражением паренхимы печени - печеночноклеточная;
- Гемолитическая -надпеченочная.

Гемолитическая желтуха характеризуется чрезмерным образованием неконъюгированного билирубина, либо его задержкой в организме при нормальном выведении. В моче же билирубин отсутствует, так как неконъюгированный билирубин не проходит через неповрежденный почечный фильтр.

Повышенный уровень неконъюгированного билирубина в сыворотке крови наблюдается при нарушении его метаболизма, в частности, при наследственном нарушении поглощения и транспорта желчных пигментов -**синдром Жильбера**. Или же при другой форме наследственной врожденной гипербилирубинемии является **болезнь Криглера-Найяра**, при которой значительно увеличен уровень неконъюгированного билирубина

Синдром Найяра-Криглера

- **Синдром Криглера — Найяра** — врождённая наследственная злокачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, характеризующаяся желтухой и тяжёлым поражением нервной системы.

- Тип наследования аутосомно-рецессивный.

- С равной частотой встречается у мальчиков и девочек.

- Частота возникновения заболевания: 1:1 млн. новорожденных.

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

Выделяют **два** варианта синдрома:

I-Й ТИП

- полное отсутствие активности глюкуронилтрансферазы.

Обусловлен мутациями в кодирующей последовательности гена UGTIAI, что приводит к образованию неполноценного фермента уридиндифосфатглюкуронидазы, который разрушается. В связи с чем реакции глюкунизации билирубина не происходит и непрямой билирубин накапливается в организме, в том числе ядрах серого вещества, обуславливая тяжёлую клинику заболевания.

II-ОЙ ТИП

- синдром Ариаса — активность фермента менее 20 % от нормальной. Заболевание также обусловлено мутациями в кодирующей последовательности гена UGTIAI.

Клиника

- *Первый тип*

характеризуется злокачественный прогрессирующим течением.
Манифестация наступает в первые часы жизни. Клинические проявления:

- желтушность склер
- кожных покровов
- судороги,
- опистотонус
- нистагм
- атетоз
- замедление умственного развития

Биохимические показатели:

- уровень билирубина в крови выше 200 мкмоль/л.

В желчи полностью отсутствует конъюгированный билирубин.

В отсутствие лечебных мероприятий больные погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи

Выделяют *четыре* стадии билирубиновой энцефалопатии

✔ ***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.

✔ ***3 фаза билирубиновой энцефалопатии.***

Третья фаза период ложного благополучия. Явления спастичности полностью или частично исчезают.

✔ ***4 фаза билирубиновой энцефалопатии.***

В четвёртой 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.

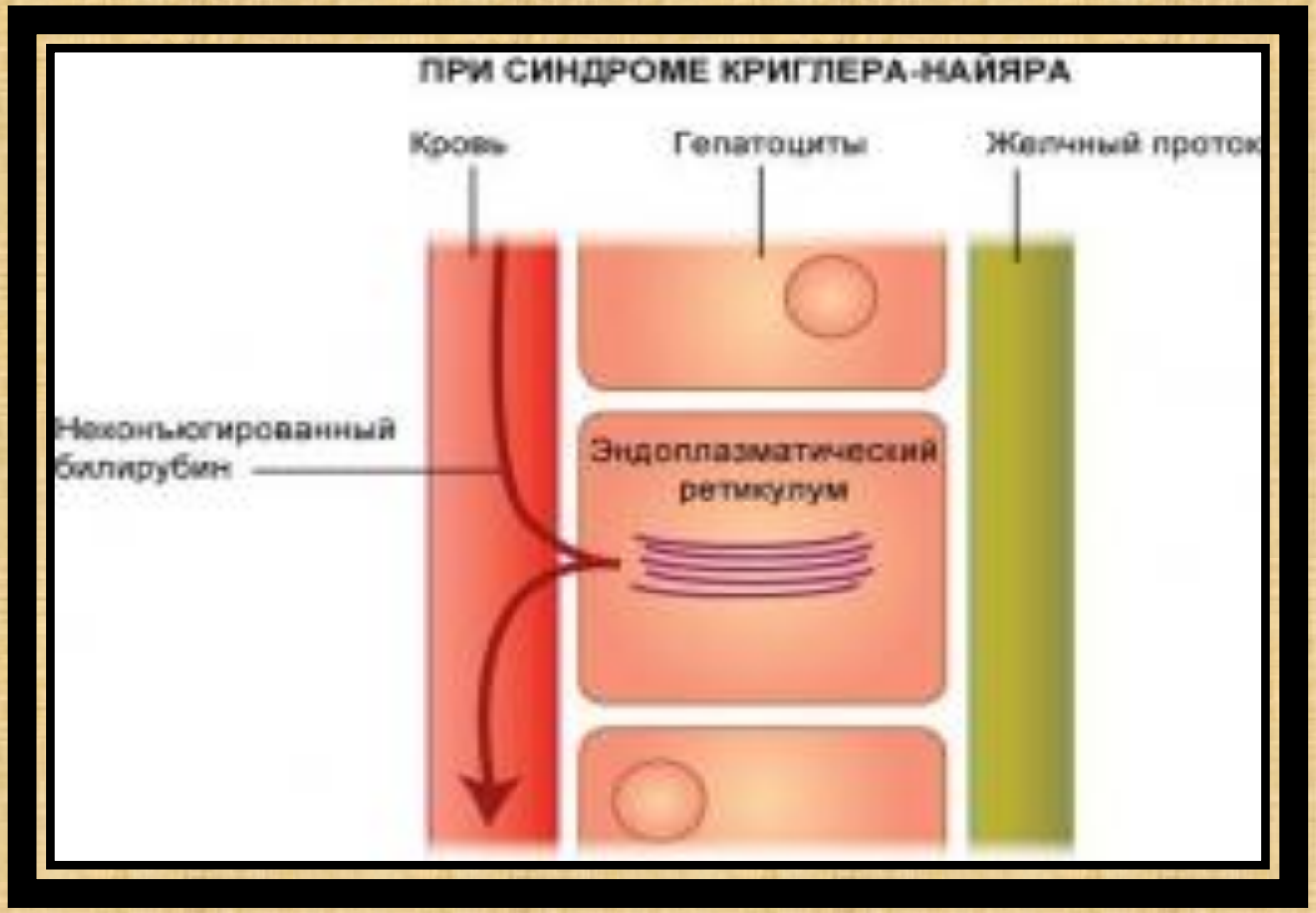
Клиника

- *Второй тип*

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.

Лечение

- гемосорбция
- фототерапия- разрушение билирубина, фиксированного в тканях, тем самым освобождаются рецепторы, периферические рецепторы, которые могут связать новые порции билирубина, предотвращается его проникновение через гематоэнцефалический барьер
- плазмаферез
- трансплантация печени - принципиально улучшает прогноз заболевания, т.к. способствует нормализации обмена билирубина.
- обменные переливания крови, альбумина.
- выведение конъюгированного билирубина (усиленный диурез, активированный уголь как адсорбент билирубина в кишечнике)
- использование достаточной водной нагрузки (профилактика синдрома сгущения желчи)
- стремление избежать 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);


ПРИ СИНДРОМЕ КРИГЛЕРА-НАЙЯРА
Кровь
Гепатоциты
Желчный проток
Неконъюгированный билирубин
Эндоплазматический ретикулум

Синдром Жильбера

. . . .

- **Синдром Жильбера**- (простая семейная холемия, конституциональная гипербилирубинемия, идиопатическая неконъюгированная

гипербилирубинемия, негемолитическая семейная желтуха) — 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, уменьшением степени гипербилирубинемии под действием фенобарбитала

- аутосомно-доминантный тип наследования.
- Эта доброкачественная, но хронически протекающая болезнь
- Заболевание впервые проявляется в юношеском и молодом возрасте, в 8-10 раз чаще у мужчин
- Частота встречаемости:1-5% населения

Патогенез

В патогенезе синдрома лежит нарушение захвата билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, нарушение его транспорта глутатион-S-трансферазой, доставляющей неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов.

Также неполноценность фермента микросом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, 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

Клиника

- ✔ Иктеричность временная

Лечение

- Индукторы ферментов монооксидазной системы гепатоцитов: фенобарбитал и зиксорин (флумецинол) в дозах от 0,05 до 0,2 г в сутки в течение 2-4нед. Под их влиянием снижается уровень билирубина в крови и исчезают диспептические явления.
- Выведение конъюгированного билирубина (усиленный диурез, активированный уголь как адсорбент билирубина в кишечнике);
- Связывание уже циркулирующего билирубина в крови (введение альбумина в дозе 1 г/кг массы в течение 1 часа). Особенно целесообразно введение альбумина перед заменным переливанием крови;
- Фототерапия
- Стремление избежать провоцирующих факторов (инфекции, физические и психические нагрузки, употребление алкоголя и гепатотоксичных лекарств)
- Диета с ограничением тугоплавких жиров и продуктов содержащих консерванты.стол 5
- Соблюдение правил труда,физической нагрузки
- Витаминотерапия - особенно витамины группы В.
- желчегонные средства в период обострения
- В критических случаях — обменное переливание крови.
- Возможен курсовой приём гепатопротекторов: