

ФИО

Пол: Жен
Возраст: 1 год
ИНЗ: 999999999
Дата взятия образца: 27.02.2019 09:30
Дата поступления образца: 27.02.2019 19:32
Врач: 21.03.2019 12:30
Дата печати результата: 04.06.2021 14:24

| Исследование | Результат | Комментарий |
|---------------|-----------------|--|
| Криглер-Найяр | СМ.КОММ. | Результат прилагается на отдельном бланке. |

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта <http://www.invitro.ru> с описанием исследования.

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

М.П. / Подпись врача

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНЗ 999999999

Пациент, 2017 г.р., обследовалась в ООО «НЕЗАВИСИМАЯ ЛАБОРАТОРИЯ «ИНВИТРО» с целью поиска мутаций во всех экзонах и анализа промоторной области гена UGT1A1, приводящих к развитию синдрома Криглера-Найяра и синдрома Жильбера (профиль № 7010 UG).

В заключении используются следующие термины :

Гомозиготное состояние (носительство) – состояние, при котором оба гена в паре (все гены у человека парные) являются либо нормальными, либо мутантными

Гетерозиготное состояние (носительство) – состояние, когда один ген из пары нормальный, а второй – несет в себе мутацию

Синдром Криглера-Найяра (СК-Н) - наследственная злокачественная неконъюгированная гипербилирубинемия. обусловлен мутациями в кодирующей последовательности гена **UGT1A1**, что приводит к образованию неполноценного фермента уридиндифосфатглюкуронидазы I, который разрушается. Для СК-Н характерно полное отсутствие или существенное снижение фермента УДФ-ГТТ в клетках печени (гепатоцитах), в связи с чем реакции глюкуронизации билирубина не происходит и непрямой билирубин накапливается в организме, в том числе в ядрах серого вещества, обуславливая тяжелую клинику заболевания.

Мутации в промоторной области гена **UGT1A1** приводят к развитию синдрома Жильбера, при котором активность фермента уридиндифосфатглюкуронидазы I снижена умеренно, что обуславливает более мягкую картину течения заболевания. (Характеризуется повышением билирубина в крови, как правило, не более 80-100 мкмоль/л со значительным преобладанием непрямой фракции, остальные биохимические показатели крови и печеночные пробы остаются в пределах нормы).

Существует 2 типа заболевания, различающиеся по тяжести клинических проявлений.

I тип: характеризуется злокачественным 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 отсутствие лечебных мероприятий больные погибают в течение первого года жизни от ядерной желтухи. В связи с отсутствием УДФ-ГТТ, фенobarбитал не имеет точки приложения и лечение данным препаратом неэффективно.

Данный тип заболевания развивается при наличии мутаций в структурной части обеих копий гена **UGT1A1**.

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 I 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 фенobarбиталом положительная.

Данный тип заболевания развивается при наличии мутаций в структурной части одной копии гена, и мутации в промоторной области (увеличение «ta» повторов до 7-8) другой копии гена **UGT1A1**.

В образце ДНК пациента проведена прямая ДНК-диагностика данных синдромов, основанная на поиске мутаций во всех экзонах (1-5) гена **UGT1A1** и анализе промоторной области данного гена.

| ДНК | Фамилия, И.О. | ген UGT1A1 экзоны 1 - 5 | ген UGT1A1 promoter(ta)n |
|---------|---------------|-------------------------|--------------------------|
| KN-82.1 | | N | n=7 n=6 |

В экзонах 1-5 гена **UGT1A1** мутации не обнаружены (вариант N/N), что не подтверждает синдром Криглера-Найяра у обследуемой.

В норме оба аллеля гена **UGT1** содержат не более шести ТА повторов в промоторной области (A(TA)₆TAA). Для синдрома Жильбера характерна обратная зависимость между увеличением повторов в промоторной области гена **UGT1A1** и активностью фермента УДФ-ГТ1: увеличение числа ТА повторов (7-8) ведёт к снижению экспрессии гена **UGT1A1** и как следствию - к снижению активности УДФ-ГТ1.

При исследовании промоторной области гена **UGT1A1** у обследуемой установлено, что у неё зарегистрировано увеличенное число ТА повторов в гетерозиготном состоянии (вариант n=6, n=7), что приводит к мягкому снижению функциональной активности белка UDP глюкозилтрансферазы 1 и могут давать незначительное повышение уровня билирубина в крови. Полученные данные не подтверждают диагноз синдром Жильбера у обследуемой.

При необходимости получения дополнительной информации по результатам обследования рекомендуется консультация врача-генетика.

К.м.н., врач-генетик

(ФИО)