

Особенности соматического статуса пациента с синдромом Криглера–Найяра II типа. Клинический случай в практике врача-педиатра

Рима Асхатовна Ушакова¹, Мария Геннадьевна Сумина²,
Анастасия Вадимовна Спектор¹, Валерия Владимировна Иванова¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, Российская Федерация

² Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», 620041, г. Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52, Российская Федерация

Для цитирования: Ушакова Р.А., Сумина М.Г., Спектор А.В., Иванова В.В. Особенности соматического статуса пациента с синдромом Криглера–Найяра II типа. Клинический случай в практике врача-педиатра. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):190–199. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.63.62.018>

Поступила: 16.04.2025

Одобрена: 10.06.2025

Принята к печати: 25.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром Криглера–Найяра характеризуется генетически детерминированным нарушением трансформации фракций билирубина в гепатоцитах вследствие недостаточного (II тип) либо полного (I тип) отсутствия фермента уридиндифосфатглюкуронидазы-1. Синдром имеет вариабельную экспрессивность, а степень снижения активности фермента и клинические проявления варьируют у пациентов, при нарастании неконъюгированной гипербилирубинемии в крови отмечается желтуха с формированием билирубиновой энцефалопатии. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций на обеих копиях гена *UGT1A1*. Привлекательным терапевтическим подходом становится генная терапия синдрома Криглера–Найяра II типа, которая позволит заменить трансплантацию печени на альтернативную технологию лечения. Данная тактика поможет больным улучшить позитивный прогноз на качество и продолжительность их жизни. **Цель исследования** — представить наблюдение редкого в практике врача-педиатра синдрома Криглера–Найяра II типа, особенности диагностики и перспективы внедрения новой технологии лечения. **Основные положения.** В статье описан клинический случай дебюта синдрома Криглера–Найяра II типа в периоде новорожденности у девочки из двойни. Представлены этапы диагностического поиска, проведен анализ результатов молекулярно-генетического обследования. Изложены сложности ведения ребенка на участке из-за недостаточной эффективности существующего симптоматического протокола лечения, перспективы применения современных генно-инженерных лечебных технологий. **Заключение.** Диагноз «синдром Криглера–Найяра II типа» установлен после проведения молекулярно-генетического исследования. Тактика курации пациента участковым педиатром и врачами узких специальностей требует разработки единых протоколов наблюдения и патогенетического лечения, улучшающих качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, новорожденные, синдром Криглера–Найяра II типа, наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, неонатальная желтуха, мутации гена *UGT1A1*

✉ Рима Асхатовна Ушакова. E-mail: rima.ushakova@mail.ru

© Ушакова Р.А., Сумина М.Г., Спектор А.В., Иванова В.В., 2025

Features of the somatic status of a patient with type II Crigler–Najjar syndrome. A clinical case in the practice of a pediatrician

Rima A. Ushakova¹, Maria G. Sumina², Anastasiia V. Spektor¹, Valeria V. Ivanova¹

¹ Ural State Medical University, 3 Repin str., Yekaterinburg 620028, Russian Federation

² Clinical and Diagnostic Center for Maternal and Child Health, 52 Flotskaya str., Yekaterinburg 620041, Russian Federation

For citation: Ushakova R.A., Sumina M.G., Spektor A.V., Ivanova V.V. Features of the somatic status of a patient with type II Crigler–Najjar syndrome. A clinical case in the practice of a pediatrician. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):190–199. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.63.62.018>

Received: 16.04.2025

Revised: 10.06.2025

Accepted: 25.09.2025

ABSTRACT. Introduction. Crigler–Najjar syndrome is characterized by a genetically determined disorder of transformation of bilirubin fractions in hepatocytes due to insufficient (type II) or complete (type I) absence of the enzyme uridine diphosphate glucuronidase-1. The syndrome has variable expressivity, and the degree of decrease in enzyme activity and clinical manifestations vary among patients; with an increase in unconjugated hyperbilirubinemia in the blood, jaundice is observed with the formation of bilirubin encephalopathy. The diagnosis is confirmed by detecting mutations in both copies of the *UGT1A1* gene. Gene therapy for Crigler–Najjar syndrome type II is emerging as an attractive therapeutic approach, allowing patients to replace liver transplantation with an alternative treatment option. This tactic will help patients improve their prognosis for the quality and length of their lives. **The aim** of the study is to present a case report of type II Crigler–Najjar syndrome, rarely encountered in pediatric practice, diagnostic features and potential for implementing new therapeutic technologies. **Basic provisions.** The article describes a clinical case of type II Crigler–Najjar syndrome manifesting in the neonatal period in one of a pair of twins. The stages of the diagnostic work-up are outlined, and the results of molecular genetic testing are analyzed. The challenges of managing the child in outpatient settings due to the limited effectiveness of the current symptomatic treatment protocol are discussed, along with the prospects for applying modern genetically engineered therapeutic technologies. **Conclusion.** The diagnosis of Crigler–Najjar syndrome type II was established after conducting a molecular genetic study. The tactics of patient supervision by a district pediatrician and doctors of narrow specialties require the development of unified protocols for monitoring and pathogenetic treatment that improve the quality of life of children.

KEYWORDS: children, newborns, Crigler–Najjar syndrome type II, hereditary unconjugated hyperbilirubinemia, neonatal jaundice, *UGT1A1* gene mutations

✉ Rima A. Ushakova. E-mail: rima.ushakova@mail.ru

© Ushakova R.A., Sumina M.G., Spektor A.V., Ivanova V.V., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Криглера–Найяра характеризуется генетически детерминированным нарушением процесса трансформации фракций билирубина в гепатоцитах вследствие недостаточного либо полного отсутствия фермента уридиндифосфатглюкуронидазы-1 (УДФГ-1) и проявляется синдромом затяжной желтухи с прогрессирующим нарастанием неконъюгированной гипербилирубинемии, вследствие чего формируется билирубиновая энцефалопатия. Распространенность синдрома Криглера–Найяра в России точно не установлена, а по данным мировой статистики определяется в соотношении 1: 1 000 000 случаев. Данная энзимопатия характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и диагностируется с одинаковой частотой у лиц обоих полов [1].

Причиной дефекта активности фермента являются мутации гена *UGT1A1*, который располагается на длинном плече хромосомы 2 и отвечает за аминокислотную последовательность при синтезе одноименного фермента. Это могут быть нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, существенно меняющие структуру белка и в большом проценте случаев приводящие к полному выпадению функции УДФГ-1, или миссенс-мутации, затрагивающие лишь одну аминокислоту. Синдром имеет вариабельную экспрессивность, то есть степень снижения активности фермента и клинические проявления синдрома варьируют у пациентов, имеющих одинаковые патогенные варианты в гене *UGT1A1* [2, 3].

В гепатоцитах вследствие недостаточности фермента УДФГ-1 нарушается процесс связывания билирубина с глюкуроновой кислотой и трансформации его из токсической непрямой фракции в нетоксичную прямую, которая впоследствии будет выводиться с желчью в кишечник. Выпадение данного звена метаболизма билирубина приводит к нарушению процесса трансформации непрямого билирубина (НБ) в прямой билирубин (ПБ), а как результат такого дефекта происходит токсическое воздействие фракции НБ на центральную нервную систему (ЦНС) с формированием билирубиновой энцефалопатии. В зависимости от степени снижения конъюгационной способности фермента выделяют два типа синдрома Криглера–Найяра, различающиеся между собой тяжестью поражений ЦНС и прогнозом исхода заболевания.

Так, I тип представляет собой тяжелую форму неконъюгированной гипербилирубинемии, при

которой активность фермента УДФГ-1 и восприимчивость к ее индукции полностью отсутствуют. Данная форма связана с мутациями, происходящими во 2–5 экзонах гена *UGT1A1* [4]. Манифестация заболевания происходит стремительно: желтуха динамично прогрессирует, в первые дни жизни новорожденного ребенка уровень общего билирубина находится в пределах 50–103 мкмоль/л, однако в течение двух недель его показатель возрастает до 340–800 мкмоль/л [3]. Высокая концентрация непрямого билирубина обуславливает его накопление в органах и тканях, в силу высокой проницаемости и повышенной растворимости в липидах билирубин в первую очередь накапливается в ядрах серого вещества головного мозга, оказывая прямое цитотоксическое действие на ЦНС, сопровождающееся развитием приступов апноэ, нистагма, опистотонуса, тонических судорог, атетоза и приводящее к гибели пациента от ядерной желтухи в первый год жизни. Структурных изменений печени при этом не наблюдается, а желчь практически бесцветна и содержит следы неконъюгированного билирубина, снижено наличие стеркобилина в кале, в связи с чем стул приобретает ахоличный цвет. Параллельно с этим возникает интенсивное нарастание желтушности кожи, склер и слизистых оболочек, которая проявляется уже в первые сутки жизни новорожденного ребенка. Без своевременного лечения выживаемость пациентов с синдромом Криглера–Найяра I типа не превышает полутора–двух лет, как показывают наблюдения, а максимальная продолжительность жизни у пациентов с данным синдромом достигает 28 лет при условии проведения адекватной поддерживающей терапии с последующей трансплантацией печени [4, 5].

Тип II синдрома Криглера–Найяра характеризуется синтезом дефектной формы УДФГ-1, которая не разрушается, однако фермент имеет низкую функциональную активность (до 10–20% от нормы) и в слабой степени способен к процессу индукции. Клинические проявления заболевания сходны с I типом, но дебютируют позднее – в первые месяцы жизни ребенка, когда уровень неконъюгированного билирубина в крови повышается неуклонно до 200–350 мкмоль/л [6]. Неврологические расстройства вплоть до билирубиновой энцефалопатии могут регистрироваться по мере взросления пациента, под воздействием провоцирующих факторов, таких как стресс, инфекционные и соматические заболевания, лекарства (пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, фуросемид) [6, 7]. Желчь пигментирована и содержит конъюгированный билирубин.

Продолжительность жизни людей с синдромом Криглера–Найяра II типа достигает 45–50 лет при динамичной тактике наблюдения и лечения [8].

Диагностика болезни включает проведение общего осмотра ребенка, исследование биохимических маркеров (общего билирубина, непрямого билирубина, общего белка, холестерина, трансаминаз, щелочной фосфатазы) в составе биологических сред (кровь, желчь, моча) и молекулярно-генетическое исследование, включающее прямое секвенирование последовательности гена *UGT1A1* с целью выявления мутаций. До настоящего времени в клинической практике рекомендуется назначать функциональную пробу с фенобарбиталом, которая при синдроме Криглера–Найяра дает положительный ответ только в случае наличия фермента УДФГ-1, что отмечается при синдроме II типа, а именно: в динамике наблюдения, спустя 2–3 дня после начала приема фенобарбитала, содержание уровня общего билирубина (ОБ) в крови начинает снижаться за счет утилизации фракции НБ. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявляют увеличение размеров печени как следствие формирования воспалительного очага в печени. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций на обеих копиях гена *UGT1A1*.

В настоящее время, как показывают наблюдения в клинической практике, пациенты грудного и раннего возраста с синдромом Криглера–Найяра ежедневно и длительно должны проходить курсы фототерапии продолжительностью до 10–12 часов, что помогает поддерживать уровень ОБ в пределах допустимых значений, что, в свою очередь, может снизить токсическое влияние НБ на организм растущего ребенка [9, 10]. Фототерапия широко используется в первые годы жизни ребенка из-за высокой результативности и простоты применения ее в домашних условиях, однако по мере взросления, вследствие увеличения толщины слоя кожи и появления естественной пигментации, а также снижения соотношения площади поверхности кожи к массе тела ребенка, эффективность процедур становится минимальной. В более старшем возрасте используются билирубин-связывающие лекарственные средства (ЛС), такие как фосфат кальция, и желчегонные препараты [11]. В связи с этим продолжается поиск и разработка альтернативных методов лечения, в частности существуют рекомендации по проведению трансплантации печени, однако и данная технология имеет негативные стороны в виде отторжения трансплантата, сохранения нарушенного метаболизма билирубина, риск развития

тромбоза воротной вены, что не улучшает качества жизни пациента [10, 12].

Привлекательным терапевтическим подходом в современную эпоху становится генная терапия синдрома Криглера–Найяра II типа, которая может заменить трансплантацию печени и стать альтернативной технологией современного протокола лечения. Моногенная природа болезни дает такие возможности, и в настоящее время ведется разработка, доклиническое испытание инновационного трансгенного препарата GNT-0003, представляющего собой молекулярное соединение на основе аденоассоциированного вируса – вектора, который сможет транспортировать «правильный» вариант гена *UGT1A1* в структуру гепатоцитов у пациентов с синдромом Криглера–Найяра. Вследствие отсутствия патогенности, слабого иммунного ответа и возможности длительного персистенции вирусного генома в клетках хозяина векторы аденоассоциированного вируса представляются особенно подходящими для этой цели. Более того, перенос генных конструкций *UGT1A1* в неонатальном периоде потенциально выгоден для предотвращения ранних проявлений генетического заболевания и для обеспечения эффективной экспрессии целевого гена в относительно низких дозах. Поскольку иммунная система новорожденных еще не прошла все этапы созревания, применение метода генной терапии в раннем неонатальном периоде обеспечивает толерантность к трансгенным продуктам [12].

Ученые провели ключевое исследование на лабораторных животных, в котором сравнили различные серотипы аденоассоциированного вируса 1, 2, 6 и 8 для коррекции дефицита *UGT1A1*. Они продемонстрировали, что использование 8-го серотипа вируса (AAV8) в качестве вектора для «исправленного» гена позволяет добиться максимального эффекта по степени снижения уровня сывороточного билирубина спустя один год после его инъекции [12, 13]. Высокие дозы препарата на основе вектора AAV8 существенно снизили неонатальную смертность у новорожденных мышей с мутацией гена *UGT1*, которые служили моделью синдрома Криглера–Найяра, что значительно увеличило выживаемость подопытных грызунов с 5 дней до 270 суток [13]. Введение в неонатальном периоде крысам однократной дозы препарата с вектором AAV8 приводило к временной нормализации уровня билирубина после доставки гена в организм мышей. В исследованиях было продемонстрировано, что серотип AAV8 системно трансдуцирует

или осуществляет перенос ДНК с помощью вируса в различные ткани у взрослых особей: печень, сердце, мышцы и поджелудочная железа. Объединение подходов неонатального переноса генов с использованием однократной внутривенной инъекции серотипа AAV8 продемонстрировали перспективность результатов генной терапии: лабораторные животные выжили и достигли зрелого возраста без каких-либо признаков неврологических нарушений, о чем свидетельствуют результаты наблюдения над подопытными грызунами и материалы дальнейшего гистологического анализа структур их мозга [13].

Совсем недавно, а именно в начале марта 2023 года, Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) признало продукт генной терапии GNT-0003, предназначенный для лечения синдрома Криглера–Найяра, перспективным ЛС и присвоило ему статус приоритетного препарата PRIME. Первая фаза исследований препарата, начавшаяся в 2017 году и включившая пять взрослых пациентов из Франции, Италии и Нидерландов, показала, что у трех человек, получивших наивысшую дозу ЛС, уровень билирубина снизился настолько, что им удалось прекратить лечение фототерапией в течение одного года. В январе 2023 года компания объявила о запуске нового этапа исследования эффективности препарата GNT-0003 у детей, достигших возраста старше 10 лет и у взрослых [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования – представить наблюдение редкого в практике врача-педиатра синдрома Криглера–Найяра II типа, особенности диагностики и перспективы внедрения новой технологии лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай пациентки М., четырех лет, представлен на основании ретроспективного анализа медицинской карты формы № 112/у. Девочка М. была рождена от первой беременности, протекавшей с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА), на 31-й неделе гестации, масса при рождении – 1360 г, длина – 38 см, оценка по Апгар – 5/7 баллов. Беременность протекала с угрозой невынашивания на фоне аномалии развития сердца у матери: дефект межпредсердной перегородки без перфорации, НКО; синдром Жильбера, внутриспеченочный холестаз; гестационный гипотиреоз, анемия легкой

степени. Девочка М. – первый ребенок из дихориальной диамниотической двойни. Новорожденная поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развившейся дыхательной недостаточностью на фоне морфофункциональной незрелости. На 4-е сутки жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего этапа выхаживания с диагнозом: респираторный дистресс-синдром недоношенного (купирован). Дыхательная недостаточность II степени (купирована). Церебральная ишемия тяжелой степени, острый период. Дефект межжелудочковой перегородки 1,0 мм в нижней трети (ДМЖП). Функционирующее овальное окно (ФОО). За время нахождения и наблюдения в стационаре уровень общего билирубина у девочки достиг высоких значений в динамике от 47 мкмоль/л при рождении до 366 мкмоль/л на 43-и сутки. Подъем уровня НБ сопровождался нарастанием желтухи, вялостью и отказом от сосания. Прием фенотербата не дал ожидаемого эффекта, а снижение уровня билирубина произошло на фоне проведения фототерапии, инфузионной терапии и перевода на искусственное вскармливание.

Для поиска причин прогрессивно нарастающей гипербилирубинемии девочка была обследована и консультирована инфекционистом, исключена группа TORCH-ассоциированных заболеваний, при которых ранним маркером инфицирования является затяжная желтуха. Врач-гематолог поставил диагноз: приобретенная неиммунная гемолитическая анемия, нейтропения средней степени тяжести. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости было обнаружено увеличение размеров печени – правая доля 92 мм (норма 53,6±5,3 мм), левая доля 41 мм (норма 36,9±5,5 мм) и повышенная эхогенность [15]. В связи с сохраняющейся желтухой ребенка в возрасте 73 суток проконсультировал врач-генетик, была взята кровь для исключения либо подтверждения наследственного характера гипербилирубинемии. На 79-е сутки жизни пациентка М. была выписана с показателем ОБ 134 мкмоль/л, даны рекомендации для проведения последующего контроля на амбулаторном этапе уровня ОБ и его фракций в динамике через каждые 7 дней, до момента ее повторного консультирования врачом-генетиком.

По данным молекулярно-генетического исследования гена *UGT1A1* у пациентки М. в I интроне был обнаружен вероятно патогенный вариант, описанный при синдроме Криглера–Найяра II типа: с.864+5G>T (IVSI +5G >T) в гомозиготном состоянии,

Таблица 1. Результаты проведенного молекулярно-генетического обследования членов семьи**Table 1.** The results of the conducted molecular genetic examination of family members

Образец ДНК DNA sample	Пациент Patient	Ген Gene <i>UGT1A1</i>	Ген Gene <i>UGT1A1</i> promoter(ta)n
KN-96.1	Пациентка М. Patient M.	c.[864+5G>T]:[864+5G>T]	n=7 n=7
96.4	Брат-близнец Twin brother	c.[864+5G>T]:[N]	n=7 n=6
96.3	Отец Father	c.[864+5G>T]:[N]	n=7 n=6
96.2	Мать Mother	c.[864+5G>T]:[N]	n=7 n=7

а также увеличение в промоторной зоне числа ТА-поворотов (изменения в структуре ДНК, при которых аденин и тимин образуют специфические конфигурации) в гомозиготном состоянии 7 повторов, что характерно для синдрома Жильбера.

В дальнейшем провели обследование брата из дихориальной диамниотической двойни, у которого выявили вероятно патогенный вариант c864+5G>T (IVSI+5G>T) в гетерозиготном состоянии, что объясняет отсутствие у него проявлений синдрома Криглера–Найяра II типа. У обоих родителей в процессе исследования гена *UGT1A1* был выявлен семейный, вероятно патогенный вариант, в I интроне в гетерозиготном состоянии и увеличение числа ТА-поворотов в промоторной зоне до 7 в гетерозиготном состоянии у отца и в гомозиготном состоянии у матери. В таблице 1 представлены суммарные результаты проведенного молекулярно-генетического обследования членов семьи.

Врачом-генетиком медико-генетического центра г. Екатеринбурга (ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка») был выставлен диагноз: наследственная злокачественная неконъюгированная гипербилирубинемия, синдром Криглера–Найяра II типа. Для качественного сопровождения и реабилитации ребенка было рекомендовано мультидисциплинарное наблюдение пациентки М. в центре ранней помощи Областной детской клинической больницы командой специалистов: педиатром, гастроэнтерологом, неврологом, детским кардиологом, офтальмологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностический поиск в практике врача-неонатолога и педиатра включает проведение дифференциальной диагностики синдрома желтухи, сопровождающегося неуклонным повышением фракции НБ

(табл. 2). Крайне важным является правильно обоснованная тактика курации пациентов с гипербилирубинемией неясного генеза, так как подозрение на наследственные заболевания возникает сразу же после отсечения наиболее частых причин проявления данного синдрома (табл. 2).

В связи с низкой распространенностью заболевания среди населения – один случай на миллион новорожденных – необходима разработка протоколов индивидуального наблюдения ребенка с наследственной гипербилирубинемией мультидисциплинарной командой врачей-специалистов. Рекомендовано диспансерное наблюдение у врача участкового педиатра, регулярный осмотр не реже чем 1 раз в квартал. Сопровождение пациентов должно включать наблюдение врача-гастроэнтеролога 1 раз в 6–9 месяцев и постоянный контроль биохимических показателей крови с определением динамики уровня ОБ, НБ, общего белка, холестерина, щелочной фосфатазы не реже 1 раза в 2 месяца. При появлении клинической картины, связанной с токсическим действием фракции НБ на ЦНС, ребенка должен регулярно консультировать врач-невролог, при формировании гемолитических осложнений и анемии – врач-гематолог. Наблюдение детского кардиолога необходимо проводить в динамике до закрытия ДМЖП и ФОО в возрасте до 2 лет.

В процессе динамического наблюдения за ребенком в возрасте до 5 лет зарегистрированы следующие показатели биохимии крови: уровень общего билирубина – 99,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 7,4 мкмоль/л, трансаминазы – АЛТ 14,7 Ед/л, АСТ 31,1 Ед/л, щелочная фосфатаза – 235 Ед/л, общий холестерин – 4,6 мкмоль/л, глюкоза – 4,0 ммоль/л, общий белок – 68,9 г/л, мочевины – 6,2 ммоль/л, креатинин – 28,0 мкмоль/л. По материалам УЗ-исследования органов брюшной полости размер правой доли печени 83 мм,

Таблица 2. Дифференциальная диагностика синдрома Криглера–Найяра II типа**Table 2.** Differential diagnosis of type II Crigler–Najjar syndrome

Критерии оценивания Evaluation criteria	Физиологическая желтуха новорож- денного Physiological jaun- dice of the newborn	Синдром Жильбера Gilbert's syndrome	Синдром Криглера– Найяра I типа Crigler–Najjar syndrome, type I	Синдром Криглера– Найяра II типа Crigler–Najjar syndrome, type II
Этиопатогенез Etiopathogenesis	Высокая скорость образования били- рубина, обусловлен- ная физиологиче- ской полицитемией, ускоренный гемо- лиз эритроцитов, содержащих фетальный гемо- глобин Increased bilirubin production due to physiological poly- cythemia and acceler- ated hemolysis of erythrocytes contain- ing fetal hemoglobin	Дефект синусои- дальной мембраны гепатоцита с на- рушением внутри- клеточного транс- порта билирубина, снижение актив- ности конъюгации Defect of the hepa- tocyte sinusoidal membrane with impaired intracellular bilirubin transport and decreased conjugation activity	Отсутствие фер- мента глюкуро- нил-трансферазы в печени вследствие мутации гена <i>UGT1A1</i> Absence of hepatic glucuronyl transferase due to a mutation in the <i>UGT1A1</i> gene	Снижение актив- ности фермента глюкуронил-транс- феразы в печени вследствие мутации гена <i>UGT1A1</i> Reduced activity of hepatic glucuronyl transferase due to a mutation in the <i>UGT1A1</i> gene
Характер наследования The nature of inheritance	Отсутствует Absent	Аутосомно- доминантный Autosomal-dominant	Аутосомно- рецессивный Autosomal-recessive	Аутосомно- доминантный Autosomal-dominant
Дебют синдрома желтухи The nature of inheritance	К концу вторых — началу третьих суток жизни By the end of the se- cond to the beginning of the third day of life	Подростковый возраст Adolescent age	В первые часы жизни In the first hours of life	В первые месяцы жизни In the first months of life
Уровень повышения непрямого билирубина (норма <19 мкмоль/л) The level of increase in indirect bilirubin (the norm <19 mmol/l)	2–5-кратное повышение 2–5 fold increase	2–5-кратное повышение 2–5 fold increase	15–50 кратное повышение 15–50 fold increase	5–20 кратное повышение 5–20 fold increase
Лечебная тактика Medical tactics	Не требует специ- фической терапии Does not require specific therapy	Фенобарбитал Phenobarbital	Трансплантация печени Liver transplantation	Фототерапия, фено- барбитал, разработ- ка генно-инженер- ного препарата Phototherapy, pheno- barbital, develop- ment of a genetic engineer- ing drug

левой доли – 35 мм, экзогенность не изменена; размер желчного пузыря – длина 33 мм, ширина 10 мм, содержимое гомогенное, толщина стенки 1 мм; площадь селезенки – 15,8 см², аномальных эхосигналов нет. Заключение УЗИ: без сонографических структурных изменений. В общем анализе крови уровень лейкоцитов $6,82 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $4,79 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 139 г/л, формула крови без

нарушений. Показатели общего анализа мочи: цвет желтый, удельный вес 1022, pH 6,0; белок, глюкоза, билирубин, кетоны, нитриты не обнаружены, уробилиноген – норма; лейкоциты и эритроциты – отрицательно. Девочка М. прививается по индивидуальному графику, и, в частности, у нее была реакция на прививку от кори: она сильно пожелтела, но через 3–4 дня желтуха стала угасать. Мать кон-

стативирует тот факт, что с появлением солнца и увеличением светового дня дочке становится лучше и она светлеет в весенне-летний период, а зимой и при острых заболеваниях синдром желтухи усиливается.

В настоящее время ведется разработка и внедрение новых технологий для купирования нежелательных проявлений синдрома Криглера–Найяра II типа. В генной терапии на стадии доклинических и ранних клинических испытаний находится препарат, действие которого заключается в применении вирусной ДНК в качестве матрицы для доставки недефектного гена *UGT1A1* в гепатоциты. Проводится также разработка молекулярных структур, способных снижать уровень непрямого билирубина в крови или активировать пути метаболизма билирубина в клетках печени, что в перспективе позволит улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Криглера–Найяра II типа крайне редко встречается в клинической практике участкового врача-педиатра. Описанный нами случай в очередной раз подтверждает сложности проведения диагностики и лечения пациентов с данным заболеванием. Рекомендованный план обследования и диспансерного наблюдения, на наш взгляд, требует регулярного исполнения протокола общеклинических исследований, инструментальной диагностики, консультирования специалистов по профилю инфекционных заболеваний, медицинской генетики, гематологии, неврологии. Молекулярно-генетическое обследование позволяет с высокой вероятностью уточнить диагноз «синдром Криглера–Найяра II типа», в то время как другие исследования являются малоспецифичными, но необходимыми на этапе проведения дифференциальной диагностики патологических состояний, сопровождающихся некупируемой желтухой и ее осложнениями.

Ранний старт патогенетически обоснованной терапии позволит стабилизировать состояние пациента и уменьшить риск токсического влияния не-

прямого билирубина, и в первую очередь на ЦНС. Перспективным направлением становится внедрение в клиническую практику препарата генно-инженерной технологии, находящегося на стадии завершения доклинических испытаний. Данная тактика поможет больным с синдромом Криглера–Найяра II типа улучшить позитивный прогноз на качество и продолжительность их жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Наблюдение пациента, получение согласия законного представителя на публикацию материалов обследования, редактирование, утверждение окончательного варианта и ответственность за целостность всех частей статьи — Ушакова Р.А., Сумина М.Г.; подборка и перевод публикаций, написание и оформление статьи — Спектор А.В., Иванова В.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования данной работы.

Соответствие принципам этики. От законного представителя ребенка получено информированное согласие на медицинское вмешательство, использование данных в научных целях.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Patient observation, consent of the legal representative to publish the examination materials, editing, approval of the final version and responsibility for the integrity of all parts of the article — Ushakova R.A., Sumina M.G.; selection and translation of publications, writing and formatting of the article — Spektor A.V., Ivanova V.V.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding source. The authors claim that there is no funding for this work.

Compliance with the principles of ethics. Informed consent has been obtained from the child's legal representative for medical intervention and the use of data for scientific purposes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ebrahimi A., Rahim F. Crigler-Najjar syndrome: current perspectives and the application of clinical genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(3):201–211. DOI: 10.2174/1871530318666171213153130.
2. Иванова А.А., Максимов В.Н. Молекулярно-генетические аспекты синдрома Жильбера, синдромов

- Криглера-Найяра I и II. *ЭиКГ*. 2022;(8):56–62. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-56-62.
3. Abdel-Aziz Ali S.M., Mansour Galal S., Srour S.M., Hussein O., Abd-El-Haseeb Ahmed A.O., Hamed E.A. Efficacy of oral agar in management of indirect hyperbilirubinemia in full-term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022; 35(5):975–980. DOI: 10.1080/14767058.2020.1740674.
 4. Подымова С.Д. Пигментные гепатозы. Клинические особенности, пункционная биопсия, электронная микроскопия, диагноз, прогноз. *Медицинский алфавит*. 2018;2(20):15–22.
 5. Готье М.С., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Ушакова Л.В., Филиппова Е.А., Албегова М.Б. и др. Подходы к терапии синдрома Криглера-Найяра 1-го типа у детей. *Вестник РГМУ*. 2024;(6):5–12. DOI: 10.24075/vrgmu.2024.070.
 6. Колотилина А.И. Сравнительная характеристика клинических и фенотипических признаков конъюгационной желтухи новорожденных и синдрома доброкачественной непрямой гипербилирубинемии у детей старшего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
 7. He T., Geng X., Zhu L., Lin X., Wang L. Type II Crigler-Najjar syndrome: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1354514. DOI: 10.3389/fmed.2024.1354514.
 8. Джулай Т.Е., Гаибова М.А., Демина А.Ю. Доброкачественные гипербилирубинемии разных видов у пациентов в сочетании с поражением органов пищеварения. *Тверской медицинский журнал*. 2022;4:154–157.
 9. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Цветкова А.Г., Гавриленко Е.Г., Миронов К.О., Никитин И.Г. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Криглера-Найяра II типа и синдрома Жильбера). *Гепатология и гастроэнтерология*. 2021;(1):79–84.
 10. Bortolussi G., Muro A.F. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler-Najjar syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018;6:425–439.
 11. Tscaciuc E., Podurean M., Tscaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;94 (Suppl 1):S64–S67. DOI: 10.15386/MPR-2234.
 12. Giulia Bortolussi, Andrés Fernando Muro. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler-Najjar syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018;6(7):425–439. DOI: 10.1080/21678707.2018.1495558.
 13. Collaud F., Bortolussi G., Guianvarc'h L., Aronson S.J., Bordet T., Veron P., Charles S., Vidal P., Sola M.S., Rundwasser S., Dufour D.G., Lacoste F., Luc C., Wittenberghe L.V., Martin S., Le Bec C., Bosma P.J., Muro A.F., Ronzitti G., Hebben M., Mingozi F. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of Crigler-Najjar syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;12:157–174. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.12.011.
 14. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N., Baumann U., Di Giorgio A., Aronson S., Hubert A., Romano R., Junge N., Bosma P., Bortolussi G., Muro A.F., Soumoudronga R.F., Veron P., Collaud F., Knuchel-Legendre N., Labruno P., Mingozi F. Gene therapy in Patients with the Crigler-Najjar syndrome. *N Engl J Med*. 2023;389(7):620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
 15. Каганов Б.С., Багаева М.Э., Баканов М.И., Басистова А.А., Глаголев Н.А., Готье С.В., Дворяковская Г.М. и др.; Б.С. Каганов, ред. *Детская гепатология*. М.: Династия; 2009.

REFERENCES

1. Ebrahimi A., Rahim F. Crigler-Najjar syndrome: current perspectives and the application of clinical genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(3):201–211. DOI: 10.2174/1871530318666171213153130.
2. Ivanova A.A., Maksimov V.N. Molecular-genetic aspects of Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndromes I and II. *EhIKG*. 2022;(8):56–62.. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-56-62.
3. Abdel-Aziz Ali S.M., Mansour Galal S., Srour S.M., Hussein O., Abd-El-Haseeb Ahmed A.O., Hamed E.A. Efficacy of oral agar in management of indirect hyperbilirubinemia in full-term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(5):975–980. DOI: 10.1080/14767058.2020.1740674.
4. Podymova S.D. Pigmented hepatoses. Clinical features, puncture biopsy, electron microscopy, diagnosis, prognosis. *Medical alphabet*. 2018;2(20):15–22. (In Russian).
5. Got'e M.S., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N., Ushakova L.V., Filippova E.A., Albegova M.B. et al. Approaches to the treatment of Crigler-Najjar syndrome type 1 in children. *Vestnik RGMU*. 2024;(6):5–12. (In Russian). DOI: 10.24075/vrgmu.2024.070.
6. Kolotilina A.I. Comparative characteristics of clinical and phenotypic signs of conjugation jaundice of newborns and benign indirect hyperbilirubinemia syndrome in older children. *PhD thesis*. Moscow; 2015. (In Russian).
7. He T., Geng X., Zhu L., Lin X., Wang L. Type II Crigler-Najjar syndrome: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1354514. DOI: 10.3389/fmed.2024.1354514.
8. Dzhulai T.E., Gaibova M.A., Demina A.Yu. Benign hyperbilirubinemia of different types in patients in combination with damage to the digestive organs. *Tverskoi meditsinskii zhurnal*. 2022;4:154–157. (In Russian).

9. Il'chenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Tsvetkova A.G., Gavrilenko E.G., Mironov K.O., Nikitin I.G. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome). *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2021;(1):79–84. (In Russian).
10. Bortolussi G., Muro A.F. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler-Najjar syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018;6:425–439.
11. Tcaciuc E., Podurean M., Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;94 (Suppl 1):S64–S67. DOI: 10.15386/mpr-2234.
12. Giulia Bortolussi, Andrés Fernando Muro. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler-Najjar syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2018;6(7):425–439. DOI: 10.1080/21678707.2018.1495558.
13. Collaud F., Bortolussi G., Guianvarc'h L., Aronson S.J., Bordet T., Veron P., Charles S., Vidal P., Sola M.S., Rundwasser S., Dufour D.G., Lacoste F., Luc C., Wittenberghe L.V., Martin S., Le Bec C., Bosma P.J., Muro A.F., Ronzitti G., Hebben M., Mingozzi F. Preclinical development of an AAV8-hUGT1A1 vector for the treatment of Crigler-Najjar syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;12:157–174. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.12.011.
14. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N., Baumann U., Di Giorgio A., Aronson S., Hubert A., Romano R., Junge N., Bosma P., Bortolussi G., Muro A.F., Soumoudron R.F., Veron P., Collaud F., Knuchel-Legendre N., Labrune P., Mingozzi F. Gene therapy in Patients with the Crigler-Najjar syndrome. *N Engl J Med*. 2023;389(7): 620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
15. Kaganov B.S., Bagayeva M.E., Bakanov M.I., Basistova A.A., Glagolev N.A., Got'ye S.V., Dvoryakovskaya G.M et al. Pediatric hepatology. Moscow: Dinastiya; 2009. (In Russian).

Об авторах

✉ **Рима Асхатовна Ушакова** — д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии.

E-mail: rima.ushakova@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3088-5327>; SPIN: 9608-1207

Мария Геннадьевна Сумина — заведующая отделением медико-генетического консультирования, врач-генетик.

E-mail: m.sumina@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-2883-4029>; SPIN: 3618-6615

Анастасия Вадимовна Спектор — студентка 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: spektornastya@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-7655-4144>; SPIN: 5667-4898

Валерия Владимировна Иванова — студентка 6-го курса педиатрического факультета. E-mail: 9126073639@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-6324-8922>; SPIN: 7035-0743

Authors info

✉ **Rima A. Ushakova** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Polyclinic pediatrics.

E-mail: rima.ushakova@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3088-5327>; SPIN: 9608-1207

Maria G. Sumina — Head of the Department of Medical Genetic Counseling, geneticist.

E-mail: m.sumina@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-2883-4029>; SPIN: 3618-6615

Anastasiia V. Spektor — 6th year student, Department of Pediatrics. E-mail: spektornastya@mail.ru;

<https://orcid.org/0009-0001-7655-4144>; SPIN: 5667-4898

Valeria V. Ivanova — 6th year student, Department of Pediatrics. E-mail: 9126073639@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-6324-8922>; SPIN: 7035-0743