

УДК 616.36-008.5-053.3+616.633.937

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ КРИГЛЕРА–НАЙЯРА I ТИПА

© Рита Рафгатовна Кильдиярова¹, Тамара Андреевна Скворцова^{2, 3},
Анна Витальевна Чуканова¹, Татьяна Алексеевна Крючкова⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² Морозовская детская городская клиническая больница. 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, медицинский институт. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

Контактная информация

Рита Рафгатовна Кильдиярова — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней.

E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5601-0994> SPIN: 6906-9822

Для цитирования:

Кильдиярова Р.Р., Скворцова Т.А., Чуканова А.В., Крючкова Т.А. Диагностика и лечение ребенка с синдромом Криглера–Найяра I типа. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):222–232. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.16.46.020>

Поступила: 10.01.2025

Одобрена: 31.01.2025

Принята к печати: 26.02.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Синдром Криглера–Найяра — злокачественная врожденная наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, характеризующаяся высокой летальностью. **Цель** — продемонстрировать редкий случай синдрома Криглера–Найяра I типа у пациентки 4 месяцев, наблюдение за которой в дальнейшем осуществлялось в течение 3 лет жизни. **Задачи.** Рассмотреть клинический случай с изучением катамнеза, описать особенности диагностики и лечебных подходов, включая трансплантацию печени. **Материалы и методы.** Приведены данные клинического наблюдения за девочкой Ю. с синдромом Криглера–Найяра I типа, которая в возрасте 4–5 месяцев проходила обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы, затем наблюдалась в других детских лечебных учреждениях г. Москвы в течение 2021–2024 гг. **Результаты.** Акушерский анамнез был отягощен токсикозом во II и в III триместрах. Ребенок родился от вторых срочных физиологических родов. В связи с сохраняющейся выраженной желтухой ребенок 4 месяцев был госпитализирован. В динамике отмечалось нарастание общемозговой и очаговой неврологической симптоматики на фоне тяжелой желтухи с повышением билирубина выше 600 мкмоль/л. У пациента диагностирована билирубиновая энцефалопатия, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Выявленные делеции экзонов 2-5, увеличение числа повторов «ta» в промоторной зоне гена *UGT1A*, кодирующего фермент уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазу, в гомозиготном состоянии подтвердили диагноз: синдром Криглера–Найяра I типа. Ребенку была выполнена ортотопическая трансплантация как основной метод лечения, что обеспечило стабилизацию состояния пациента. **Заключение.** Важнейшим аспектом лечения синдрома Криглера–Найяра I типа было поддержание уровня билирубина ниже токсических значений, что позволило подготовить пациента и провести ортотопическую трансплантацию печени с благоприятным исходом для жизни. Относительно неблагоприятный исход заболевания обусловлен билирубиновой энцефалопатией, возникшей до трансплантации печени, и развитием структурной эпилепсии на третьем году жизни вследствие поздней госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Криглера–Найяра I типа, неконъюгированная гипербилирубинемия, билирубиновая энцефалопатия, ген *UGT1A1*, уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.16.46.020

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A CHILD WITH CRIGLER–NAJJAR SYNDROME TYPE I

© Rita R. Kildiyarova¹, Tamara A. Skvortsova^{2, 3},
Anna V. Chukanova¹, Tatyana A. Kryuchkova⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 2, building 8 Trubetskaya str., Moscow 119991 Russian Federation

² Morozovskaya Children's City Clinical Hospital. 1/9 4th Dobryninsky line, Moscow 119049 Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University. 1 Ostrovityanov str., Moscow 117513 Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Medical Institute. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information

Rita R. Kildiyarova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases.

E-mail: Kildiyarova_r_r@staff.sechenov.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5601-0994> SPIN: 6906-9822

For citation:

Kildiyarova RR, Skvortsova TA, Chukanova AV, Kryuchkova TA. Diagnostics and treatment of a child with Crigler–Najjar syndrome type I. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):222–232. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.16.46.020>

Received: 10.01.2025

Revised: 31.01.2025

Accepted: 26.02.2025

ABSTRACT. Introduction. Crigler–Najjar syndrome is a malignant congenital hereditary unconjugated hyperbilirubinemia characterized by high mortality. **Objective** – to demonstrate a rare case of Crigler–Najjar syndrome type I in a 4-month-old patient, who was monitored for 3 years of life. **Objectives** – to review a clinical case with a follow-up study, to describe the features of diagnosis and treatment approaches, including liver transplantation. **Material and methods.** The article presents the data of clinical observation of a girl Yu. with Crigler–Najjar syndrome type I, who at the age of 4–5 months underwent examination and treatment in the gastroenterology department of the Morozov Children's City Clinical Hospital, then was observed in other children's medical institutions in Moscow during 2021–2024. **Results.** The obstetric history was burdened by toxicosis in the second and third trimesters. The child was born as a result of the second term physiological delivery. Due to persistent severe jaundice, the 4-month-old child was hospitalized. In dynamics, an increase in general cerebral and focal neurological symptoms was noted against the background of severe jaundice with an increase in bilirubin above 600 $\mu\text{mol/l}$. The patient was diagnosed with bilirubin encephalopathy, which required resuscitation. The identified deletions of exons 2–5, an increase in the number of “ta” repeats in the promoter region of the UGT1A gene encoding the enzyme uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferase, in a homozygous state confirmed the diagnosis: Crigler–Najjar syndrome type I. The child underwent orthotopic transplantation as the main treatment method, which ensured stabilization of the patient's condition. **Conclusion.** The most important aspect of the treatment of Crigler–Najjar syndrome type I was maintaining the bilirubin level below toxic values, which allowed preparing the patient and performing orthotopic liver transplantation with a favorable outcome for life. The relatively unfavorable outcome of the disease is due to bilirubin encephalopathy that occurred before the liver transplantation and the development of structural epilepsy in the 3rd year of life due to late hospitalization.

KEYWORDS: Crigler–Najjar syndrome type I, unconjugated hyperbilirubinemia, bilirubin encephalopathy, UGT1A1 gene, uridine-5'-diphosphate-glucuronosyltransferase

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Криглера–Найяра — рецессивно наследуемое метаболическое заболевание печени, вызванное вариантами в гене *UGT1A1*, кодирующем фермент уридин-5'-дифосфат-глюкуронозилтрансферазу (УДФГТ) 1A1, который конъюгирует билирубин [1–3]. У пациентов с тяжелым заболеванием желтуха возникает из-за избыточного уровня накопленного непрямого неконъюгированного, или свободного, билирубина, который образуется в клетках ретикулоэндотелия и является водорастворимым. Именно поэтому данная фракция билирубина присутствует в плазме крови в форме соединения с альбумином. При отсутствии реакции глюконизации он накапливается в организме, в том числе в ядрах серого вещества головного мозга, обуславливая тяжелую клиническую картину заболевания. По кровотоку не прямой билирубин поступает в печень, где превращается в менее токсичную форму — прямой, связанный или конъюгированный билирубин [2, 3].

Существуют две клинические разновидности этого синдрома, из которых крайне редкий I тип является особенно тяжелым и потенциально смертельным заболеванием. Если уровень неконъюгированного билирубина превышает 300 мкмоль/л, могут возникать необратимые неврологические повреждения вследствие тяжелого токсико-гипоксического поражения центральной нервной системы [4]. Длительная ежедневная фототерапия частично и временно контролирует желтуху, но единственным радикальным лечением является трансплантация печени [5, 6].

Мы представляем яркий клинический случай младенца с синдромом Криглера–Найяра I типа, у которого был благоприятный исход жизни, но с остаточными явлениями в виде структурной эпилепсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Девочка Ю. впервые поступила в гастроэнтерологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы в возрасте 4 месяцев в связи с тяжелой желтухой. Из анамнеза известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне токсикоза во II и III триместрах. Старший брат 11 лет здоров. Респираторными и другими инфекциями во время беременности мать не болела. Роды вторые, на 41-й неделе гестации, физиологические, по шкале Апгар 8/8 баллов. Масса тела



Рис. 1. Внешний вид пациента 4 месяцев на момент поступления в гастроэнтерологическое отделение

Fig. 1. Appearance of a 4-month-old patient at the time of admission to the gastroenterology department

при рождении 3750 г, рост — 53 см. Вакцинация в родильном доме: гепатит В и БЦЖ (бацилла Кальметта–Жерена). Аллергологический анамнез неотягощен. Неонатальный скрининг отрицательный.

После рождения у девочки отмечалась затяжная желтуха, стул был окрашен, ахолии стула, со слов матери, не отмечено. В связи с длительно сохраняющейся выраженной желтухой самостоятельно обратились в приемное отделение Морозовской больницы (рис. 1).

Со стороны законных представителей ребенка получено информированное согласие на фотосъемку, обработку и публикацию фотографий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее состояние при поступлении ребенка в 4-месячном возрасте тяжелое. При осмотре кожный покров чистый, иктеричный, умеренной влажности. Видимые слизистые оболочки также чистые, иктеричные, умеренной влажности. Частота дыхания 40 в минуту, в покое одышка не выражена, кислородозависима. Аускультативно в легких дыхание жестковатое, проводится по всем легочным полям, хрипы единичные сухие, проводные. Границы относительной тупости сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца приглушены, ритм по ЭКГ-монитору правильный. Патологические сердечные шумы не выслушиваются. Живот мягкий, не вздут, доступный поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень пальпируется на 2 см от реберной дуги, несколько уплотненной консистенции, болезненность отсутствует. На осмотр реагирует вяло. Исследование черепно-мозговых нервов: взгляд не фиксирует, не следит

за предметами; объем движений глазных яблок ориентировочно полный. Зрачки D=S, фотореакции снижены. Лицо симметрично. Нистагм спонтанный, крупноразмашистый с ротаторным компонентом. Глоточные, нёбные рефлексы сохранены. Сосание угнетено. Язык в полости рта — по средней линии. Исследование двигательной сферы: поза вялого ребенка; положение на спине симметричное, спонтанная двигательная активность снижена. Тонус мышц: дистония, в основном снижен. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Транзиторные рефлексы новорожденных резко снижены.

Лабораторные показатели: повышение уровня общего билирубина до 576,8 мкмоль/л за счет непрямой фракции, равной 558,7 мкмоль/л. Цитолитической активности, холестаза, нарушения липидного обмена нет, электролитные нарушения отсутствуют. При исследовании параметров гемостаза признаков коагулопатии не выявлено. Прямая и непрямая проба Кумбса отрицательные. Исключено наличие наследственных аминокислотных

патий, органических ацидурий и нарушений митохондриального β -окисления.

Ребенку проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для выявления врожденных пороков развития гепатобилиарной системы — патологические изменения отсутствуют (рис. 2).

В динамике наблюдалось нарастание общемозговой, очаговой неврологической симптоматики на фоне выраженной желтухи с повышением общего билирубина до 622,2 мкмоль/л за счет непрямой фракции 605,1 мкмоль/л; отклонений со стороны печеночных проб не отмечено (рис. 3). У ребенка верифицировано тяжелое токсико-гипоксическое поражение центральной нервной системы — билирубиновая энцефалопатия (рис. 4), и девочка была переведена в отделение реанимационной терапии. Выполнялись инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), детоксикационная терапия альбумином, фототерапия; назначались урсодезоксихолевая кислота (УДХК), заменное переливание

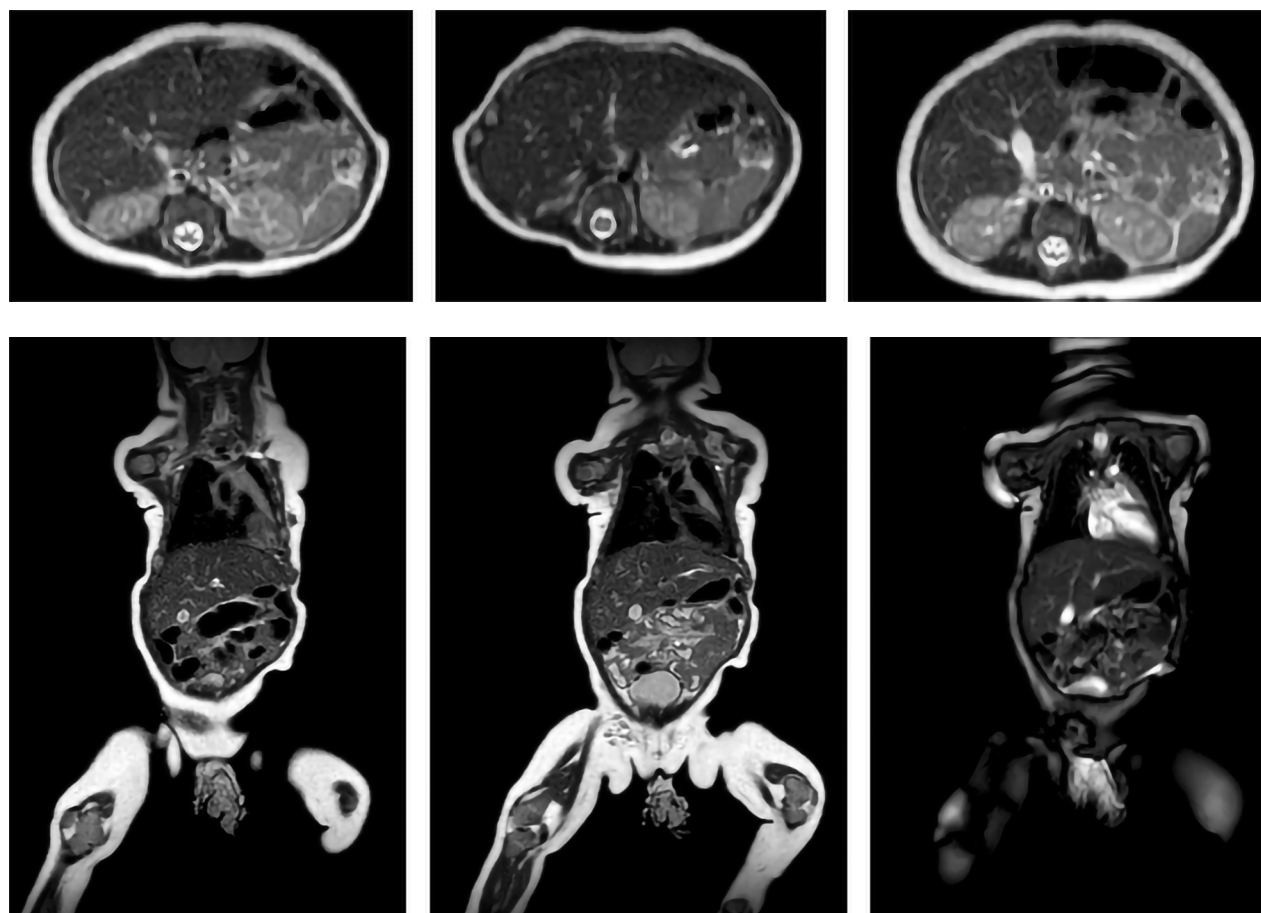


Рис. 2. Магнитно-резонансное исследование органов брюшной полости пациента 4 месяцев

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs of a 4-month-old patient

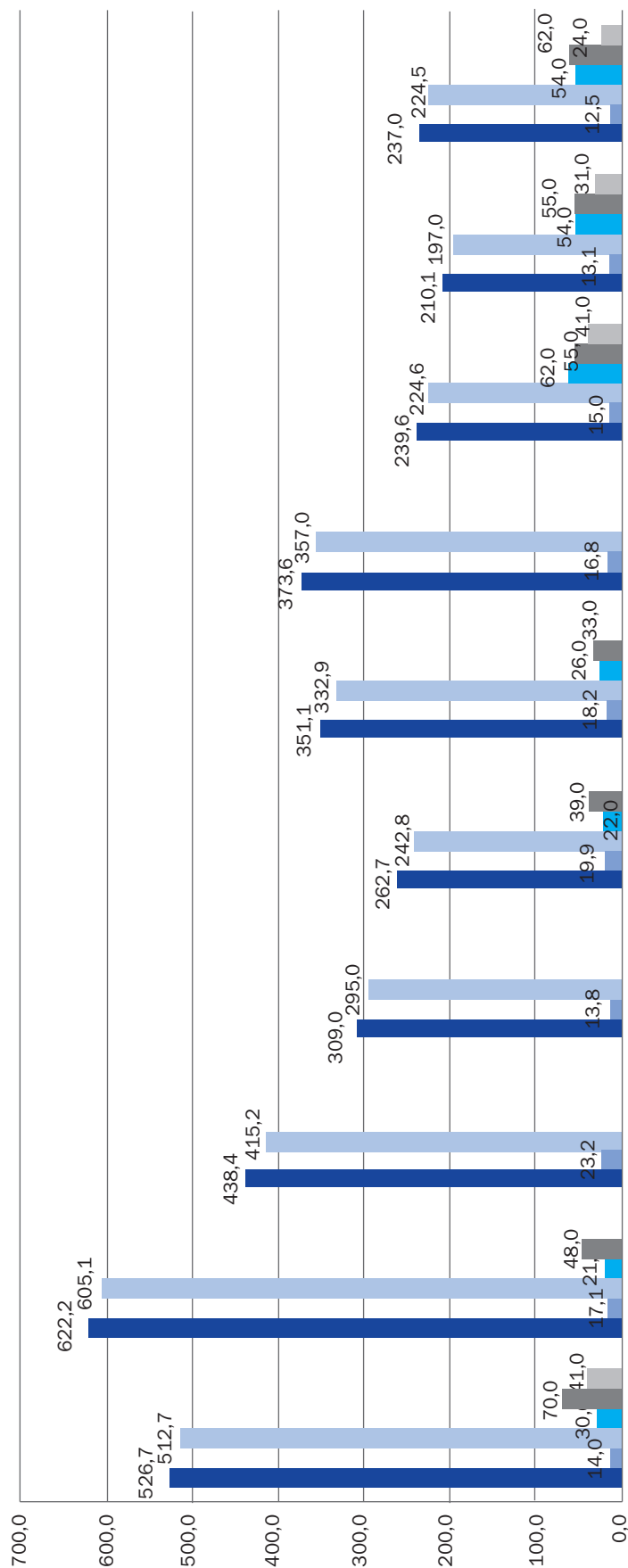


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей пациента (госпитальный период)

Fig. 3. Dynamics of the patient's laboratory parameters (hospital period)



Рис. 4. Внешний вид пациента 5 месяцев (госпитальный период)

Fig. 4. Appearance of the patient 5 months (hospital period)

крови, внутривенное введение свежезамороженной плазмы крови.

На фоне гипербилирубинемии отмечалась судорожная активность, прогрессирование неврологической симптоматики.

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) корковая ритмика представлена мультирегиональной эпилептиформной активностью, в виде комплексов «пик–медленная волна», «острая–медленная волна», «полипик–волна», зачастую в виде диффузных разрядов, на фоне диффузной синхронной медленноволновой активности, с формированием паттерна гипсаритмии (рис. 5). Дополнительно была назначена противосудорожная терапия.

Учитывая высокие показатели непрямого билирубина при отсутствии гемолиза, а также пороков развития гепатобилиарной системы, у пациентки Ю. был заподозрен синдром Криглера–Найяра I типа. Сдан анализ крови для проведения молекулярно-генетического исследования.

В результате генетического исследования, поиска мутаций в гене *UGT1A1* для экзонов 2-5 не удалось получить продукта амплификации, что свидетельствует в пользу наличия протяженной делеции экзонов 2-5 гена *UGT1A1*. Кроме этого, было зарегистрировано увеличение числа «ta» повторов в гомозиготном состоянии, что может также приводить к снижению функциональной активности белка УДФГТ.

Полученные молекулярно-генетические данные, а также клиническая и лабораторная картина подтвердили синдром Криглера–Найяра I типа.

К 5-й неделе госпитализации интенсивное лечение и фототерапия позволили снизить уровень общего билирубина до 262,7 мкмоль/л (непрямого – до 242,8) и подготовить ребенка к операции (см. рис. 4). Известно, что наиболее эффективным лечением синдрома Криглера–Найяра I типа является трансплантация печени [6, 7].

Родители и родственники пациента Ю., находящегося в реанимационном отделении Морозовской больницы, проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Обследовано 8 родственных доноров; наиболее подходящим донором стал дядя.

В ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова» пациентке Ю., 5 месяцев, успешно проведена родственная ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от двоюродного дяди.

Нормализация билирубина крови происходила постепенно, показатели печеночных проб находились на уровне верхних границ референсных значений. Лишь после 10-й недели госпитализации, через 5 недель после оперативного вмешательства, полностью исчезла желтуха, включая иктеричность склер (рис. 6), а также нормализовалось содержание общего и неконъюгированного билирубина (см. рис. 4). Ребенку назначена иммуносупрессивная терапия пожизненно.

При изучении анамнеза пациента Ю. из доступных медицинских документов получена следующая информация.

В течение 3 лет жизни отмечена значительная задержка нервно-психического и речевого развития ребенка. В 1 год жизни ребенок перенес острый менингоэнцефалит с судорожным синдромом, купированным противосудорожной терапией. В 1,5-летнем возрасте установлен диагноз структурной эпилепсии после повторного судорожного приступа в виде клонии левой ноги с дальнейшим распространением на правую ногу и верхние конечности, сопровождаемого гиперсаливацией. В 3 года у ребенка имеется белково-энергетическая недостаточность: физическое развитие среднее дисгармоничное за счет дефицита массы тела (рост 95 см, масса тела 12,0 кг), находится на зондовом кормлении. Головку не держит, при тракции за руки не группируется, не сидит, не ползает, не ходит, речь отсутствует. Неврологический статус: взгляд фиксирует, за предметами кратковременно прослеживает; положение

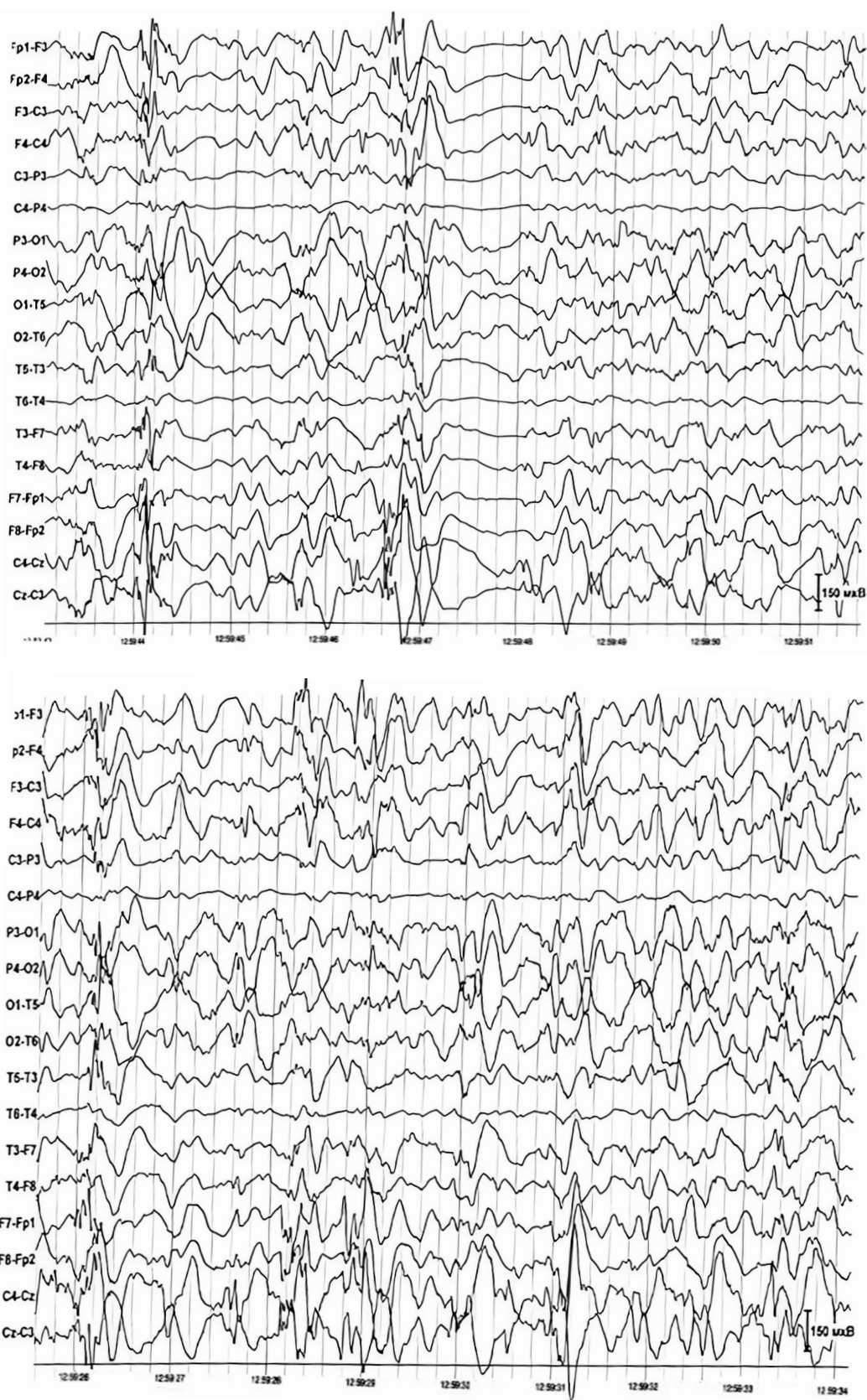


Рис. 5. ЭЭГ-мониторинг пациента (госпитальный период)

Fig. 5. EEG monitoring of the patient (hospital period)

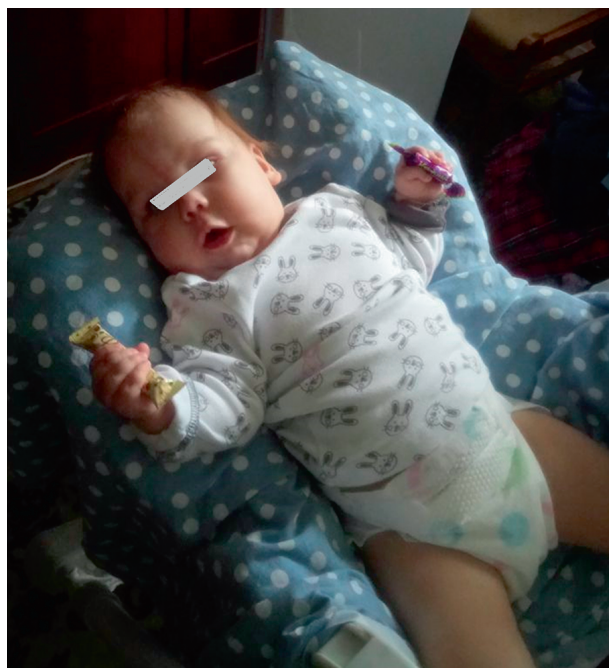


Рис. 6. Внешний вид пациента после проведения родственной трансплантации печени

Fig. 6. Patient's appearance after related liver transplantation

вынужденное, контрактуры положения в локтевых, лучезапястных суставах; синкинезии со спонтанной двигательной активностью: гиперрефлексия, клонусы, патологические пирамидные знаки, судорог нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика желтухи у детей первых месяцев жизни поддается логике более, чем врачебной интуиции. Она может быть представлена в виде следующего алгоритма (рис. 7).

Но почему же ребенок с высокими показателями неконъюгированного билирубина был отправлен в стационар лишь в 4-месячном возрасте? Безусловно, для предотвращения билирубиновой энцефалопатии в данном случае требовалась более ранняя госпитализация с целью постановки диагноза синдрома Криглера–Найяра II типа и проведения трансплантации печени.

Энзимопатические желтухи с недостаточностью УДХК проявляются перемежающейся гипербилирубинемией при отсутствии изменений структуры печени, гемолиза, резус-конфликта и холестаза. К ним относят синдромы Криглера–Найяра I и II типов, синдром Жильбера. Они характеризуются аутомно-рецессивным типом наследования вследствие возникновения мутаций и полиморфизмов

гена *UGT1A1*, что приводит к снижению активности фермента УДХК либо к полной ее потере [1, 2].

Синдром Жильбера обусловлен нарушением уровня экспрессии гена *UGT1A1*, который находится в длинном плече хромосомы 2 в позиции 37.1 (2q37.1) и кодирует фермент УДФГТ [8]. Если только один родитель передает ген, у ребенка может быть данный синдром. Синдром Криглера–Найяра формируется, когда ребенок поврежденный ген *UGT1A1* как от матери, так и от отца [8, 9].

Гипербилирубинемия при синдроме Криглера–Найяра I типа является следствием нарушения конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в печени, вызванного отсутствием или значительным дефицитом фермента УДХК. Особенностью непрямого неконъюгированного билирубина при его содержании более 300 мкмоль/л является нейротоксичность — взаимодействие с фосфолипидами клеточных мембран, в особенности в головном мозге. При активности УДФГТ менее 20% от нормальной формируется II тип, при котором значительного повышения непрямого билирубина не бывает. Лица с синдромом Криглера–Найяра II типа испытывают перемежающуюся желтуху, вызванную стрессом, и обычно справляются с этим состоянием консервативными мерами [1–3].

Спустя более семи десятилетий после своего открытия (1952 г., Дж. Криглер и В. Найяр, США)

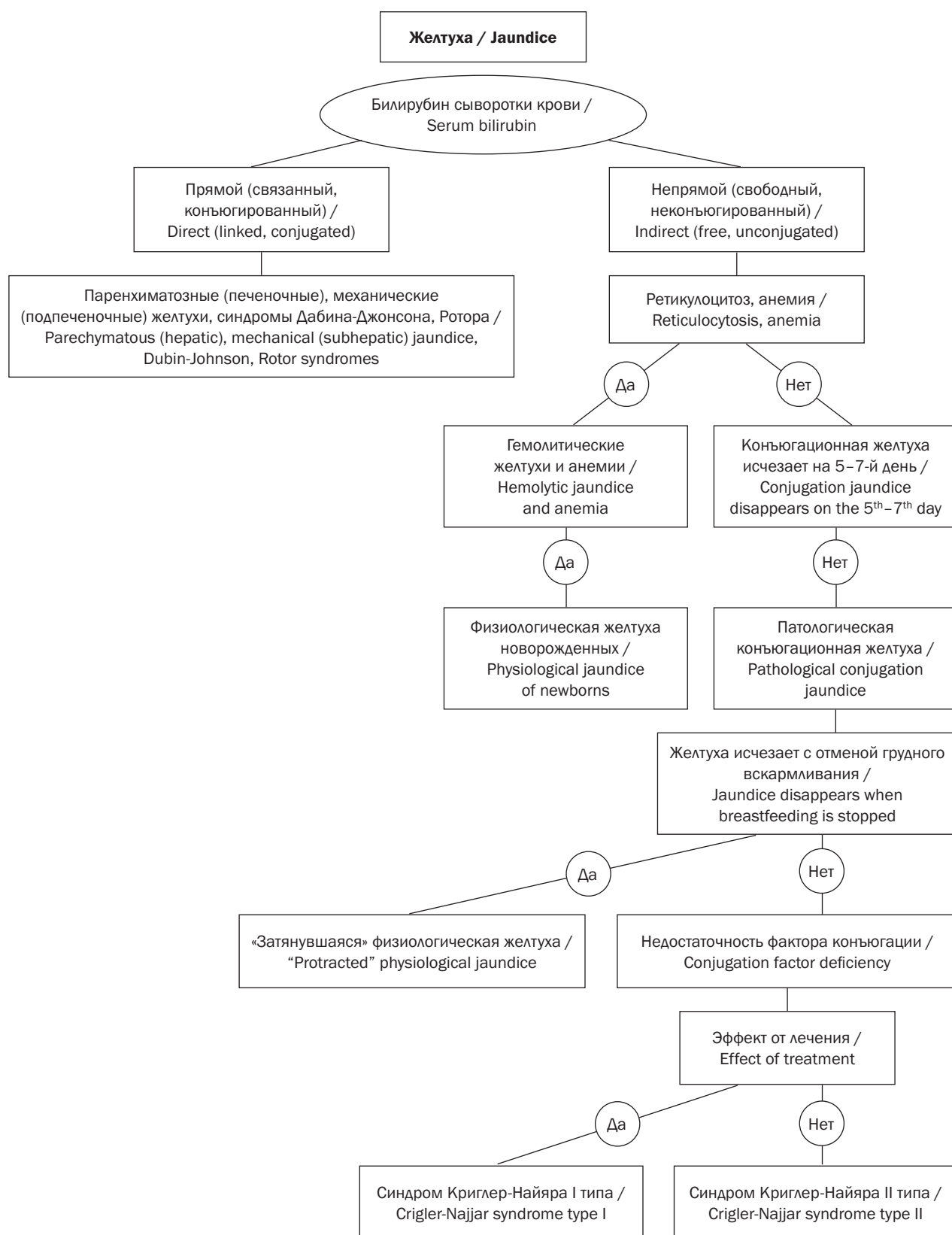


Рис. 7. Алгоритм дифференциальной диагностики различных типов желтухи и синдромов Криглера–Найяра I и II типов [11]

Fig. 7. Algorithm for differential diagnostics of various types of jaundice and Crigler–Najjar syndromes types I and II [11]

синдром Криглера–Найяра I типа остается смертельным заболеванием [9, 10]. За время, прошедшее после публикации первого случая, появилось около 100 сообщений о данном заболевании. Данный синдром — редкая патология, которая наблюдается у людей различных этнических групп, но чаще — у населения Азиатского региона; частота встречаемости составляет 1:1 000 000. Половое распределение больных с данным заболеванием не имеет особенностей, синдром с равной частотой встречается как у мальчиков, так и у девочек.

В настоящее время единственным доступным терапевтическим вариантом для этих пациентов является трансплантация печени. Разработка новых терапевтических подходов, включая генную терапию [5], является клинической необходимостью. К сожалению, в отечественной и зарубежной медицинской литературе практически отсутствуют описания благоприятного прогноза при синдроме Криглера–Найяра I типа [10], что отражено и в нашем случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей при лечении детей с синдромом Криглера–Найяра I типа в раннем возрасте является стабилизация концентрации билирубина в сыворотке крови ниже токсического уровня путем длительной инфузионной терапии, фототерапии, синдромакомплексной терапии, что позволяет подготовить ребенка, обследовать доноров для последующей ортотопической трансплантации печени и привести к благоприятному исходу для жизни.

Благодаря совместным усилиям врачей-специалистов Морозовской детской городской клинической больницы удалось в кратчайшие сроки стабилизировать состояние маленького пациента, подготовить его к хирургическому лечению и выписать домой.

В амбулаторном звене здравоохранения врачи должны быть настороже в отношении изучаемого синдрома. Поздняя госпитализация ребенка (в 4 месяца) привела к билирубиновой энцефало-

патии, развившейся до трансплантации печени, а в последующем к неблагоприятному исходу заболевания — развитию структурной эпилепсии на 3-м году жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных. Со стороны законных представителей ребенка получено информированное согласие на фотосъемку, обработку и публикацию фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Informed consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data. Informed consent was obtained from the child's legal representatives for photography, processing and publication of photographs.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 Криглер–Найяра II типа и синдрома Жильбера). Гепатология и гастроэнтерология. 2021;5(1):79–84.
2. Ткачук Е.А., Семинский И.Ж. Наследственные заболевания, протекающие с поражением печени (лекция). Байкальский медицинский журнал. 2024;3(1):78–95. DOI: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95.

3. American Liver foundation. Crigler-Najjar syndrome. Доступно по: <https://liverfoundation.org/liver-diseases/pediatric-liver-information-center/pediatric-liver-disease/crigler-najjar-syndrome/> (дата обращения: 25.12.2024).
4. Sun L., Li M., Zhang L., Teng X., Chen X. et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8620. DOI: 10.1097/MD.00000000000008620.
5. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N. et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *N Engl J*. 2023;389(7):620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
6. Schröder H., Junge N., Herden U., Deutschmann A., Weidemann A.S., Schmitt D.K., Grabhorn E.F. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome. *Clin Transplant*. 2021;35(4):e14219. DOI: 10.1111/ctr.14219.
7. Tcaciuc E., Podurean M., Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;8(1):64–67. DOI: 10.15386/mpr-2234.
8. Cozzi L., Nuti F., Degrassi I., Civeriati D., Paoletta G. Gabriella Nebbia Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022;48(1):59. DOI: 10.1186/s13052-022-01251-4.
9. Strauss K.A., Ahlfors C.E., Soltys K. et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. *Hepatology*. 2020;71:1923–1939. DOI: 10.1002/hep.30959.
10. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler-Najjar Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965842 Bookshelf ID: NBK562171.
11. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024: 118.
- Gepatologiya i gastroenterologiya. 2021;5(1):79–84. (In Russian).
2. Tkachuk E.A., Seminsky I.Zh. Hereditary diseases occurring with liver damage (lecture). *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2024;3(1):78–95. DOI: 10.57256/2949-0715-2024-3-1-78-95. (In Russian).
3. American Liver foundation. Crigler-Najjar syndrome. Available at: <https://liverfoundation.org/liver-diseases/pediatric-liver-information-center/pediatric-liver-disease/crigler-najjar-syndrome/> (accessed: December 25.2024).
4. Sun L., Li M., Zhang L., Teng X., Chen X. et al. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8620. DOI: 10.1097/MD.00000000000008620.
5. D'Antiga L., Beuers U., Ronzitti G., Brunetti-Pierri N. et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *N Engl J*. 2023;389(7):620–631. DOI: 10.1056/NEJMoa2214084.
6. Schröder H., Junge N., Herden U., Deutschmann A., Weidemann A.S., Schmitt D.K., Grabhorn E.F. Outcome of liver transplantation and prevalence of liver fibrosis in Crigler-Najjar syndrome. *Clin Transplant*. 2021;35(4):e14219. DOI: 10.1111/ctr.14219.
7. Tcaciuc E., Podurean M., Tcaciuc A. Management of Crigler-Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;8(1):64–67. DOI: 10.15386/mpr-2234.
8. Cozzi L., Nuti F., Degrassi I., Civeriati D., Paoletta G. Gabriella Nebbia Gilbert or Crigler-Najjar syndrome? Neonatal severe unconjugated hyperbilirubinemia with P364L UGT1A1 homozygosity. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022;48(1):59. DOI: 10.1186/s13052-022-01251-4.
9. Strauss K.A., Ahlfors C.E., Soltys K. et al. Crigler-Najjar syndrome type 1: pathophysiology, natural history, and therapeutic frontier. *Hepatology*. 2020;71:1923–1939. DOI: 10.1002/hep.30959.
10. Bhandari J., Thada P.K., Shah M., Yadav D. Crigler-Najjar Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32965842 Bookshelf ID: NBK562171.
11. Kildiyarova R.R., Lobanov Yu.F. Visual pediatric gastroenterology and hepatology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2024: 118.

REFERENCES

1. Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Tsvetkova A.G., Gavrilenko E.G., Mironov K.O., Nikitin I.G. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (a combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome).