

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СИНДРОМА КРИГЛЕРА–НАЙЯРА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ

М. С. Готьё [✉], А. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев, Л. В. Ушакова, Е. А. Филиппова, М. Б. Албегова, А. С. Бавыкин, А. М. Савилова, С. И. Жданова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

Обзор посвящен изучению этиологии, патогенеза, клинической картины и, прежде всего, современных методов лечения синдрома Криглера–Найяра (СКН) 1-го типа. Рассмотрены актуальные данные об эффективности и безопасности существующих терапевтических стратегий. Эффективная терапия данного заболевания основана на ранней диагностике и незамедлительном начале лечения, что критически важно для предотвращения инвалидирующих неврологических осложнений, связанных с билирубиновой энцефалопатией у пациентов с СКН 1-го типа. Ключевым методом лечения является продолжительная фототерапия, а радикальной мерой — трансплантация печени. Последние достижения в области генной терапии и использования мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток открывают новые возможности для разработки альтернативных, менее инвазивных методов лечения, направленных на улучшение качества жизни пациентов с этим заболеванием и снижение их зависимости от длительной фототерапии и послеоперационных рисков, связанных с трансплантацией печени.

Ключевые слова: синдром Криглера–Найяра 1-го типа, непрямая гипербилирубинемия, ядерная желтуха, фототерапия, трансплантация печени, генная терапия

Вклад авторов: А. В. Дегтярева, Д. Н. Дегтярев, Л. В. Ушакова, Е. А. Филиппова, М. Б. Албегова, А. С. Бавыкин, А. М. Савилова, С. И. Жданова — вклад в концепцию и структуру обзора, редактирование; М. С. Готьё — изучение литературы, написание обзора; Р. Р. Бородулина — изучение литературы, помощь в написании обзора.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Сергеевна Готьё
ул. Академика Опарина, д. 4/Б, г. Москва, 117513, Россия; marina.gautier@gmail.com

Статья получена: 06.12.2024 **Статья принята к печати:** 20.12.2024 **Опубликована онлайн:** 30.12.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.070

APPROACHES TO THERAPY OF CRIGLER–NAJJAR SYNDROME TYPE 1 IN CHILDREN

Gautier MS [✉], Degtyareva AV, Degtyarev DN, Ushakova LV, Filippova EA, Albegova MB, Bavykin AS, Savilova AM, Zhdanova SI

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

The review is focused on exploring the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and primarily the contemporary treatment methods for Crigler–Najjar syndrome type 1. It considers relevant data regarding the efficacy and safety of the currently existing therapeutic strategies. Effective management of this condition relies on early diagnosis and prompt initiation of treatment, which are crucial for preventing disabling neurological complications associated with bilirubin encephalopathy in patients with Crigler–Najjar syndrome type 1. Prolonged phototherapy is the key treatment method, while liver transplantation represents a radical approach. Recent advances in gene therapy and the use of mesenchymal multipotent stromal cells present novel opportunities for developing alternative, less invasive treatment modalities aimed at improving the quality of life in such patients and reducing their dependence on long-term phototherapy, along with post-transplantation risk.

Keywords: Crigler–Najjar syndrome type 1, indirect hyperbilirubinemia, nuclear icterus, phototherapy, liver transplantation, gene therapy

Author contribution: Degtyareva AV, Degtyarev DN, Ushakova LV, Filippova EA, Albegova MB, Bavykin AS, Savilova AM, Zhdanova SI — contribution to the review concept and structure, editing; Gautier MS — literature search, writing the review; Borodulina RR — literature search, contribution to writing the review.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina S. Gautier
Akademika Oparina, 4/B, Moscow, 117513, Russia; marina.gautier@gmail.com

Received: 06.12.2024 **Accepted:** 20.12.2024 **Published online:** 30.12.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.070

Синдром Криглера–Найяра представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется нарушением конъюгации билирубина в печени в результате отсутствия или снижения активности фермента билирубуридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УДФ-ТФ), что приводит к развитию негемолитической желтухи.

Этиология

Ген *UGT1A1*, кодирующий фермент УДФ-ТФ, играет ключевую роль в конъюгации непрямого билирубина. Мутации в гене *UGT1A1* могут привести к полной утрате или снижению активности фермента, что вызывает гипербилирубинемия. В зависимости от степени снижения активности фермента, СКН классифицируют на I (СКН1) и II типы. При СКН1 отсутствует активность фермента, в связи с чем в отсутствие лечения заболевание приводит к тяжелым неврологическим нарушениям вследствие билирубиновой

энцефалопатии. СКН 2-го типа (СКН2) протекает с более низким уровнем билирубина в сыворотке крови и, как правило, не приводит к неврологическим нарушениям.

СКН1 чрезвычайно редко встречается. Частота встречаемости составляет около 0,6–1 случая на 1 млн живых новорожденных во всем мире и менее одного на каждые 100 000 новорожденных в Европе [1, 2]. Оба пола одинаково подвержены этому заболеванию, и отсутствуют различия в распространенности патологии во всех этнических группах. Тем не менее, оно чаще встречается в генетически изолированных популяциях, таких как общины старообрядцев и меннонитов, а также среди детей, рожденных от родителей в родственном браке [3, 4].

Фенотип СКН1 может быть вызван различными изменениями в кодирующих последовательностях гена билирубин-уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (*UGT1A1*), которые приводят к образованию аномального белка, что ведет к полной потере или очень низкому уровню активности фермента. Это контрастирует с клинической

картиной при синдроме Жильбера, где дефект находится в промоторной области, а не в самом гене, в результате синтезируется меньшее количество нормального фермента [5]. Ген *UGT* экспрессируется во множестве изоформ, из которых *UGT1A1* является единственным, вносящим значительный вклад в конъюгацию билирубина у людей. Делеции, вставки, миссенс-мутации или преждевременные стоп-кодоны в гене *UGT1A1* могут располагаться в любом из пяти экзонов, составляющих мРНК *UGT1A1*. Генетические изменения, расположенные в экзоне 1, влияют на активность только изоформы билирубина-*UGT* (*UGT1A1*); напротив, мутации, затрагивающие экзоны 2–5, влияют на все изоформы, экспрессируемые из локуса *UGT1A* [6].

Клиническая картина

Проявлением синдрома СКН1 является желтуха, обусловленная повышением неконъюгированного билирубина. Обычно она появляется на 2–3 сутки жизни, когда уровень билирубина превышает 85 мкмоль/л. В дальнейшем уровень билирубина прогрессивно нарастает и достигает 340–500 мкмоль/л в первые 10 дней жизни, а в тяжелых случаях повышается до 850 мкмоль/л. Наиболее высокая вероятность развития билирубиновой энцефалопатии существует в раннем неонатальном периоде, что связано с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Для оценки риска неврологических осложнений используют как общий сывороточный билирубин, так и соотношение билирубин/альбумин. Показатели уровня общего сывороточного билирубина более 510 мкмоль/л и соотношение билирубин/альбумин более 1,0 моль/моль считают абсолютными пороговыми нейротоксичности для детей старше 1 месяца жизни [3, 7]. В неонатальном периоде пороговый уровень билирубина зависит от совокупности признаков: гестационного и постнатального возраста и состояния ребенка. При отсутствии лечения СКН1 приводит к острой билирубиновой энцефалопатии, ядерной желтухе и стойким когнитивным расстройствам. Симптомы поражения ЦНС при СКН1 включают измененное сознание, изменения мышечного тонуса, нарушение слуха и др. Опубликован клинический случай поздней диагностики СКН1, с исходом в грубые неврологические нарушения в виде спастического тетрапареза [8]. В другом клиническом наблюдении у ребенка с СКН1 неврологические нарушения были выявлены в 4-месячном возрасте и выражались в задержке нервно-психического развития, фокальной структурной эпилепсии [9]. Ядерная желтуха является следствием отложения билирубина в клетках головного мозга, в основном в базальных ганглиях, бледном шаре, гиппокампе, субталамическом ядре, роге Аммона, ядрах черепных нервов и мозжечке. Хореоатетоидный церебральный паралич, высокочастотная центральная нейросенсорная тугоухость, паралич вертикального взгляда и гипоплазия зубной эмали — основные признаки ядерной желтухи [10]. Важно отметить, что билирубиновая энцефалопатия может возникнуть и в подростковом возрасте или у взрослых, что послужило поводом для внедрения более широкого термина — расстройство спектра билирубиновой энцефалопатии (*kernicterus spectrum disorder*), который объединяет диагнозы на основе клинических и патофизиологических критериев [4, 11, 12]. В литературе представлены результаты исследования 239 случаев СКН1, описывающего различные его исходы, в том числе высокий риск развития билирубиновой

энцефалопатии и других серьезных осложнений. Авторы отмечают, что у 45% пациентов развивается повреждение головного мозга, в 27% случаев требуется трансплантация печени, в 19% случаев проводились заменное переливание крови или плазмаферез [3].

Исторически СКН1 расценивали как непрямую гипербилирубинемия без поражения ткани печени. Однако недавние сообщения свидетельствуют о том, что фиброз печени присутствует у 40–60% пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу СКН1; степень фиброза коррелирует с концентрацией билирубина и возрастом. Гистологическое исследование биоптатов печени, эксплантированной во время трансплантации печени у 22 пациентов с СКН1, демонстрировало различную степень фиброза в 41% случаев, при этом клинических и лабораторных признаков цирроза печени и портальной гипертензии не было [13].

Качество жизни при СКН1 может быть существенно снижено как для самих пациентов, так и для лиц, осуществляющих уход. Для пациентов с СКН1 фототерапия требуется 10–12 ч в день с первых дней жизни [14]. И хотя фототерапия относится к неинвазивным и простым методам лечения, она значительно влияет на образ жизни семьи, накладывая социальные ограничения, тяжелое бремя на пациентов и ухаживающих за ними лиц [15]. Трансплантацию печени считают радикальным методом лечения, но она сопряжена с рисками, такими как подбор донора, потенциальное отторжение трансплантата и необходимость пожизненного приема иммунодепрессантов.

Отдельной проблемой является гипербилирубинемия во время беременности у женщин, страдающих СКН1. Существует риск развития ядерной желтухи у плода и повышения уровня материнского билирубина во время беременности. Неконъюгированный билирубин проходит через плаценту путем пассивной диффузии [15]. Рекомендуются регулярный мониторинг и корректировка продолжительности фототерапии для поддержания уровня материнского билирубина ниже 200 мкмоль/л с соотношением билирубин/альбумин не выше 0,5 моль/моль [16]. Описано успешное применение фототерапии в первом триместре и фенобарбитала в последующих триместрах для поддержания безопасного уровня билирубина у беременных женщин с СКН2 [17]. Есть опыт ведения новорожденных от женщин с СКН1, которые потребовали обменных переливаний крови после рождения; у одного из них в 7 месяцев была выявлена нейросенсорная тугоухость, несмотря на фототерапию и инфузию альбумина во время беременности у матери [18].

Диагностика

Ранняя диагностика СКН1 необходима для предотвращения инвалидизирующих неврологических осложнений вследствие билирубиновой энцефалопатии. Дифференциальный диагноз проводят с другими причинами неконъюгированной гипербилирубинемии, такими как желтуха, вызванная составом грудного молока, и полицитемия, системные заболевания и другие наследственные нарушения обмена билирубина. Ключевым различием СКН1 и СКН2 является степень повышения уровня билирубина, хотя в первые недели жизни цифры, вызывающие повреждение головного мозга, могут совпадать при этих двух состояниях. Возможно проведение пробы с фенобарбиталом: его назначение пациентам с СКН2 приводит к снижению

уровня билирубина в крови приблизительно на 25%, тогда как при СКН1 терапия фенобарбиталом неэффективна.

Подтверждающим методом диагностики для СКН является молекулярно-генетическое исследование с целью поиска патогенных вариантов в гене *UGT1A1*, кодирующем фермент, ответственный за конъюгацию билирубина. СКН1 может быть результатом различных генетических нарушений, включая миссенс- и нонсенс-мутации, вставки, делеции и нарушения сплайсинга, влияющие на любой из пяти экзонов кодирующей области *UGT1A1*. Поэтому важно секвенировать не только все экзоны, но и фланговые интроны, использовать таргетное секвенирование по Сенгеру или секвенирование нового поколения [19]. СКН1 связан с более тяжелыми мутациями, включая преждевременные стоп-кодоны, сдвиги рамки считывания или миссенс-мутации (замена одной аминокислоты), что приводит к полной утрате активности фермента УДФ-ТФ. Напротив, при СКН2, как правило, имеют место миссенс-мутации, которые уменьшают каталитическую активность фермента, но не устраняют ее полностью. Если у пациента с СКН2 имеется также промоторная мутация *UGT1A128* типа, характерная для синдрома Жильбера, гипербилирубинемия может быть еще более выраженной из-за снижения экспрессии фермента [15, 20, 21].

Лечение

В настоящее время используют различные подходы к терапии СКН1. Рассмотрим более детально наиболее изученные и часто используемые методы лечения.

Подходы к терапии неконъюгированной билирубинемии при СКН1 в неонатальном периоде, на этапе стационарного лечения, не отличаются от таковых при других причинах не прямой гипербилирубинемии, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, фототерапия и/или заменное переливание крови проводится при достижении пороговых значений сывороточного уровня общего билирубина, являющихся показаниями к соответствующему методу лечения.

Фототерапия

Фототерапия (ФТ) является методом первого выбора в лечении СКН1, особенно в младенческом и детском возрасте, она существенно изменяет течение заболевания. ФТ работает путем преобразования билирубина IX-альфа-ZZ в его конфигурационные изомеры (например, люмирубин), которые затем могут экскретироваться с желчью без необходимости конъюгации [22]. И хотя ФТ использует в лечении не прямой гипербилирубинемии уже многие десятилетия, примечательно, что первые рекомендации, предлагающие принципы эффективной ФТ для пациентов с СКН, были опубликованы лишь в июне 2020 г.: какой источник света следует использовать, расстояние источника света от кожи, площадь обнаженной поверхности тела и продолжительность светового воздействия [3]. Лечение следует начинать как можно скорее после рождения при выявлении высоких значений сывороточного билирубина. При необходимости обменного переливания крови ФТ целесообразно начинать после проведения процедуры. Продолжительность ФТ в среднем должна составлять $12,4 \pm 0,8$ ч в сутки, включая ночные часы. Различные системы ФТ обеспечивают высокую интенсивность излучения на больших поверхностях тела, однако ее

эффективность снижается в пубертатном периоде из-за целого ряда факторов, таких как утолщение кожи, увеличение пигментации и уменьшения соотношения площади поверхности тела к массе тела. В то же время, у пациентов в подростковом возрасте существует высокий риск повышения уровня билирубина до критических значений, опасных с точки зрения развития неврологических нарушений. В этом возрасте требуется рассмотрение вопроса об альтернативных или вспомогательных методах лечения [3, 23].

Хотя ФТ эффективна для лечения гипербилирубинемии, она не лишена побочных эффектов. В одном из опубликованных обзоров затронуты вопросы использования ФТ для лечения гипербилирубинемии у новорожденных, ее эффективность и потенциальные риски, такие как влияние на иммунную систему, развитие опухолей, невусов и аллергических заболеваний [24]. Так, описано влияние ФТ на изменение уровня цитокинов в крови новорожденных. Есть данные, что на фоне 24 ч ФТ отмечается снижение уровня интерлейкина 6 (IL6) [25]. Другие исследования демонстрируют увеличение уровней IL2 и IL10 и уменьшение уровня IL1 β . Показано также воздействие ФТ на количество и активность лейкоцитов. Ряд исследований указывает на временное повышение уровня лейкоцитов, однако эти изменения обычно временны и не имеют клинического значения. Авторами представлены данные о том, что ФТ может влиять на уровень антител и иммуноглобулинов в организме новорожденного. Световые волны определенной длины могут вызывать структурные изменения в молекулах билирубина, превращая их в более растворимые формы, которые легче выводятся из организма. Это может косвенно влиять на метаболизм белков, включая антитела и иммуноглобулины. ФТ может также изменять клеточный метаболизм, что приводит к изменениям в пролиферации и дифференцировке клеток, включая те, которые участвуют в производстве антител и иммуноглобулинов [26, 27].

Существуют также данные о том, что ФТ может быть связана с повышенным риском развития опухолей у детей. Было проведено два крупных когортных исследования в Калифорнии, в которых обнаружили связь между использованием ФТ в младенчестве и развитием острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей. Эти результаты показали, что риск развития ОМЛ у детей, проходивших фототерапию, был выше [28]. В других исследованиях не подтверждена связь ФТ с высоким риском онкологических заболеваний. Например, не выявлена связь между ФТ и развитием меланомы или других видов рака кожи. Также нет убедительных доказательств того, что ФТ повышает риск развития базальноклеточного или плоскоклеточного рака [29]. Таким образом, влияние ФТ на развитие опухолей остается спорным вопросом, требующим дальнейшего изучения.

Опубликованы работы, в которых было показано, что дети, получавшие ФТ в неонатальном периоде, могут иметь повышенный риск развития аллергии, включая бронхиальную астму и поллиноз [30, 31].

Отдельно стоит отметить высокий риск формирования желчных камней у пациентов с СКН. В литературе нет прямых указаний на связь ФТ и развитие желчекаменной болезни, однако можно предположить такую связь в связи с активной конъюгацией билирубина под воздействием ФТ, а также дегидратацией и, как следствие, высокой вероятностью сгущения желчи. В нормальном состоянии уровень уробилина в желчи очень низок, однако при

проведении ФТ в желчь выделяются водорастворимые изомеры уробилиногена, часть которых может преобразовываться обратно в уробилин, образующий кристаллы, способствующие образованию камней в желчном пузыре. По данным всемирного когортного исследования, частота желчнокаменной болезни среди пациентов с СКН составляет не менее 15% [2], другие авторы указывают более высокую распространенность — до 41% [3].

Генная терапия

При СКН генная терапия направлена на коррекцию функции мутантного гена путем достижения устойчивой экспрессии функциональной копии пораженного гена. На данный момент это возможно с использованием вирусных векторов. Наиболее успешны для внутриклеточной генной терапии векторы, созданные на основе аденоассоциированного вируса (AAV). AAV-опосредованная генная терапия продемонстрировала эффективность как в доклинических моделях, так и в клиническом применении для лечения гемофилии А и В с положительными результатами, что привело к недавнему одобрению FDA препарата валоктоген роксапаровек (*Valoctocogene hexarvovect*) для лечения гемофилии А [32]. В одной из работ было показано, что векторы на основе аденоассоциированного вируса эффективно трансдуцируют клетки печени как в культуре клеток, так и в моделях животных, включая мышей и крыс. Более того, было продемонстрировано, что введение этих векторов приводит к нормализации уровня билирубина в крови у животных с СКН. Проведены доклинические исследования безопасности и эффективности этих векторов, включая анализ иммунного ответа и биораспределения в различных тканях организма. Исследования биораспределения показали, что AAV-векторы преимущественно накапливаются в печени, селезенке и лимфатических узлах, что соответствует их тропизму к этим органам после внутривенного введения. Было также обнаружено низкоуровневое присутствие векторных частиц в гонадах спустя несколько месяцев после инъекции. Эти данные указывают на необходимость тщательного мониторинга потенциального риска передачи генов через репродуктивные клетки. Представленные данные подтверждают безопасность и эффективность использования AAV-векторов для терапии СКН и необходимость проведения клинических исследований [33]. Опубликованы данные об эффективности генной терапии у взрослых пациентов с СКН1. Они демонстрируют продолжительную коррекцию уровня билирубина до уровней, значительно ниже нейротоксичных, что позволяет пациентам сократить или даже отменить фототерапию. Представлены результаты оценки безопасности и эффективности однократной внутривенной инфузии аденоассоциированного вирусного вектора (AAV) у пяти взрослых пациентов с СКН1. У троих из них, получавших более высокую дозу, наблюдалось снижение уровня билирубина ниже 300 мкмоль/л (17,5 мг/дл), что позволило прекратить фототерапию на протяжении следующих 18 месяцев наблюдения. Однако полная нормализация уровня билирубина не была достигнута ни в одном случае в данном исследовании [34]. Хотя генная терапия представляется многообещающим терапевтическим методом для лечения СКН1, существуют сомнения относительно ее долгосрочной эффективности и безопасности. Действительно, продолжительность действия

однократного введения AAV-трансгенного вектора остается неопределенной [35]. Главное препятствие для эффективности векторного препарата — образование нейтрализующих антител против AAV, что ограничивает возможность дальнейшего введения векторов [36]. В ходе доклинических исследований на крысах и мышках было установлено, что все животные развивали значительный иммунный ответ против капсида AAV, помимо этого некоторые животные демонстрировали образование антител против белка UGT1A1. С целью определения источника этого иммунного ответа проводили эксперименты с использованием векторов, несущих транскрипты *UGT1A1* от разных видов (мышиный и крысиный варианты), и было показано, что антитела против человеческого варианта *UGT1A1* образуются реже при использовании видоспецифических вариантов. Возможно происходит снижение иммуногенности векторов путем использования видоспецифических транскриптов [33]. Помимо вышесказанного, множественные инфузии AAV-векторов создают потенциальную угрозу генотоксичности [37]. Исследование влияния антител к аденоассоциированному вектору (AAV) на эффективность генной терапии для лечения СКН1 показало, что около трети пациентов с СКН1 имеют эти антитела и что их низкий уровень может быть преодолен путем использования векторов AAV, содержащих как полные, так и пустые капсиды [38]. Вопрос иммуносупрессии с целью подавления гуморального иммунного ответа остается крайне актуальным при использовании векторных препаратов. В настоящее время нет общепринятого подхода к профилактике образования нейтрализующих антител к вводимому вектору. Один из подходов включает использование кортикостероидов, таких как преднизолон или метилпреднизолон, для подавления активности иммунной системы. Применяют и другие иммунодепрессанты, включая цитостатики, такие как азатиоприн, циклоспорин А, микофенолата мофетил и такролимус [34].

Генная терапия с использованием вектора AAV особенно перспективна для взрослых пациентов, но сталкивается с проблемами при лечении детей и подростков в связи с риском снижения эффективности терапии вследствие активной пролиферации гепатоцитов растущей печени [39]. В 2006 г. было проведено сравнение эффективности различных серовариантов AAV для создания вектора в испытаниях на крысах. Результаты показали, что векторы AAV наиболее эффективны в коррекции дефицита *UGT1A1 in vivo*. Однако были также обнаружены крупные жировые включения неопределенного происхождения в ткани печени у всех животных в испытании, что вызывает беспокойство по поводу возможных побочных эффектов [40].

Деонтологической проблемой применения генной терапии является риск появления у пациентов чрезмерных иллюзий по поводу эффективности консервативной терапии, что ведет к пренебрежению рядом других методов лечения, таких как фототерапия и трансплантация печени.

Трансплантация печени

Трансплантация печени (ТП) — единственный радикальный метод лечения СКН1 [41, 42]. В настоящее время нет обоснованных рекомендаций относительно не только показаний, но и сроков проведения ТП у пациентов с СКН1. До сих пор неясно, когда в ходе заболевания следует рассматривать возможность проведения

ТП и какие клинические и лабораторные показатели необходимо учитывать для направления пациентов с СКН1 на консультацию к трансплантологу [43] в условиях, когда функции печени сохранены и отсутствуют жизнеугрожающие состояния, являющиеся показанием к ТП. В то же время показанием может стать снижение качества жизни пациента в связи с необходимостью ежедневных циклов фототерапии, а также потеря эффективности ФТ с возрастом. С развитием генной терапии возникают новые вопросы о целесообразности проведения трансплантации печени (ТП). Перспектива излечения без хирургического вмешательства привлекает пациентов и их родителей, что ведет к длительному периоду наблюдения, во время которого могут иметь место эпизоды повышения уровня билирубина до нейротоксичных значений. Таким образом, определение оптимального времени для проведения ТП имеет решающее значение — слишком позднее выполнение может привести к необратимому повреждению вещества головного мозга, тогда как ТП в раннем возрасте увеличивает риск осложнений. Помимо этого, несомненно, ТП влечет за собой интраоперационные и послеоперационные риски и требует пожизненной иммуносупрессии. Описан опыт проведения ТП от живых родственных доноров четырем детям с СКН1 в возрасте 2, 8,5 и 15 месяцев и 13 лет. Все дети имели высокий уровень неконъюгированного билирубина на фоне постоянного применения ФТ. У одного пациента были неврологические нарушения вследствие билирубиновой энцефалопатии. После трансплантации у всех детей нормализовался уровень билирубина, но пациент с неврологическим дефицитом и спастическими нарушениями умер через 10 месяцев после операции вследствие хронического аспирационного синдрома. Авторы подчеркивают важность проведения трансплантации печени до развития неврологических нарушений [44]. Терапию (заменное переливание крови/плазмаферез/фототерапия) важно начать при первых признаках билирубиновой энцефалопатии и рассмотреть вопрос о ранних сроках ТП для предотвращения неврологических осложнений. Опубликованы и другие исследования, подчеркивающие необходимость ранней ТП. Так, был описан клинический случай ТП ребенку с СКН1 в возрасте 18 месяцев, когда повышение уровня билирубина привело к развитию ядерной желтухи, что проявилось неврологическими осложнениями в виде синдрома угнетения, повышения мышечного тонуса и впоследствии атетонидными двигательными нарушениями. Пациенту провели трансплантацию левой доли печени от трупного донора, после чего отмечался регресс неврологических нарушений [45]. Другими авторами описаны случаи проведения ТП троим пациентам с СКН1 в возрасте 7, 12 и 3 лет. У семилетнего ребенка отмечалась задержка психического развития. Двенадцатилетний ребенок имел более грубое поражение головного мозга, проявляющееся нарушениями координации движений, задержкой речевого, психического и физического развития вследствие билирубиновой энцефалопатии. Третий пациент 3 лет не имел каких-либо признаков неврологического дефицита. Все трое нуждались в интенсивной фототерапии. У всех троих отсутствовали осложнения, связанные с ТП, кроме того, после ТП у обоих пациентов с неврологическими нарушениями улучшились показатели психического и моторного развития. Эти результаты подтверждают мнение о том, что ранняя трансплантация печени может быть эффективным методом

лечения для предотвращения необратимых повреждений головного мозга у пациентов с данным заболеванием [46].

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

В последнее десятилетие активно изучается возможность использования стволовых клеток в лечении ряда метаболических нарушений, и в том числе, у пациентов с СКН1. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) также применяли в терапии СКН1. ММСК могут быть эффективно и безопасно получены из плодных оболочек или плацентарного остатка пуповины, высвобождающихся после естественных родов. Современный опыт использования ММСК в клинической практике подтверждает их безопасность и отсутствие необходимости в проведении иммуносупрессивной терапии. Показано, что при внутривенном введении эти клетки избирательно накапливаются в печени, могут дифференцироваться в гепатоциты и участвовать в регенерации печени [47]. Стволовые клетки, выведенные из костной и жировой тканей, способны восстанавливать функцию печени путем дифференциации в гепатоциты, а клетки, полученные из пуповинной крови, дифференцируются в клеточные структуры, подобные гепатоцитам, которые экспрессируют маркеры, специфичные для гепатоцитов, и сохраняют потенциал к гепатогенезу для клеточной терапии. Клетки, полученные из плаценты, также обладают большим потенциалом к мультилинейной дифференцировке [48–50]. Результаты введения ММСК, полученных из пуповинной крови человека, непосредственно в печень мышей показали высокий потенциал восстановления печеночной ткани и ее функций у мышей [51, 52]. Согласно этим данным, выделенные из пупочного канатика клетки, имеют характеристики, сходные с характеристиками стволовых клеток костного мозга. В модели повреждения печени у мышей после трансплантации ММСК клетки распределялись по всему организму реципиентных мышей через 7 дней после трансплантации. После трансплантации клетки обнаруживались в поврежденных тканях печени. Через 14 дней после трансплантации экспрессия генов, специфических для гепатоцитов, наблюдалась в печени мышей. Опыт применения ММСК был продемонстрирован другими авторами у ребенка с СКН1 [53]. В представленном наблюдении на фоне шести введений ММСК, в течение двух лет, отмечалось значительное снижение продолжительности ФТ до 2 ч в день. Положительный эффект развивался в течение 4–7 дней после введения и сохранялся в течение 2–3 месяцев. Во время и после трансплантации не было отмечено побочных эффектов или осложнений. Таким образом, внутривенная трансплантация ММСК является эффективной технологией лечения СКН1, уменьшающей потребность в проведении фототерапии, значительно улучшающей качество жизни пациентов и продлевающей жизнь пациентов с нативной печенью [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКН — тяжелое заболевание, способное привести к инвалидизирующим неврологическим последствиям и летальному исходу. До настоящего времени не разработано четкого протокола ведения пациентов с СКН1. Хотя ФТ является основным методом контроля уровня билирубина у детей с СКН1 с первых дней жизни,

потребность в постоянной ФТ существенно снижает качество жизни. Трансплантация печени как радикальный метод лечения СКН1 несет за собой послеоперационные риски и необходимость пожизненной иммуносупрессии, кроме того, до настоящего момента не определены оптимальные сроки проведения ТП у пациентов с этим

заболеванием. Продолжается исследование безопасности и эффективности генной терапии для пациентов с СКН. Хотя генная терапия остается многообещающим методом лечения этого заболевания, есть сомнения относительно ее долгосрочной эффективности и безопасности.

Литература

- Ebrahimi A, Rahim F. Crigler–Najjar Syndrome: Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18 (3): 201–11.
- Aronson SJ, et al. Disease burden and management of Crigler–Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver International*. 2022; 42 (7): 1593–604.
- Strauss KA, et al. Crigler–Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology*. 2020; 71 (6): 1923–39.
- Kovačić Perica M, et al. Case report: Crigler–Najjar syndrome type 1 in Croatia—more than a one in a million: a case series. *Front Pediatr*. 2023; 11.
- Ильченко Л. Ю. и др. Наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия (сочетание синдрома Криглера–Найяра II типа и синдрома Жильбера). *Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 5 (1): 79–84.
- Иванова А. А., Максимов В. Н. Молекулярно-генетические аспекты синдрома Жильбера, синдромов Криглера–Найяра I и II типов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 8: 56–62.
- Iskander I, et al. Serum Bilirubin and Bilirubin/Albumin Ratio as Predictors of Bilirubin Encephalopathy. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): e1330–e1339.
- Ворончихина А. С., Спиваковский Ю. М. Клинический случай поздней диагностики синдрома Криглера–Найяра у ребенка 5 лет. 2024; с. 950–2.
- Каржавина Л. И., Ефишова С. Г., Тамахина Н. В. Клинический случай синдрома Криглера–Найяра 1-го типа у ребенка первого года жизни. 2022; с. 85–89.
- Дегтярева А. В. Синдром Криглера–Найяра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1999; 44 (4): 44–48.
- Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2020; 87 (2): 332–7.
- Shapiro S, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev*. 2017; 13.
- Mitchell E, et al. Hepatic Parenchymal Injury in Crigler–Najjar Type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (4): 588–94.
- Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–39.
- Dhawan A, et al. Disease burden of Crigler–Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35 (4): 530–43.
- Wilson JHP, et al. Recommendations for Pregnancies in Patients with Crigler–Najjar Syndrome. 2012; с. 59–62.
- Bansal S, et al. Effects of high bilirubin level in pregnancy in Crigler–Najjar syndrome type 2: An extremely rare but important clinical entity to recognize. *Med J Armed Forces India*. 2023; 79 (5): 597–600.
- Hannam S, et al. Normal neurological outcome in two infants treated with exchange transfusions born to mothers with Crigler–Najjar Type 1 disorder. *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (4): 427–9.
- Kadakol A, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler–Najjar and Gilbert syndromes: Correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2000; 16 (4): 297–306.
- Ebrahimi A, Rahim F. Crigler–Najjar Syndrome: Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18 (3): 201–11.
- Canu G, et al. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50 (4): 273–80.
- Tcaciuc E, Podorean M, Tcaciuc A. Management of Crigler–Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021; 94 (1): S64–S67.
- Itoh S, Onishi S. Kinetic study of the photochemical changes of (ZZ) -bilirubin IX α bound to human serum albumin. Demonstration of (EZ) -bilirubin IX α as an intermediate in photochemical changes from (ZZ) -bilirubin IX α to (EZ) -cyclobilirubin IX α . *Biochemical Journal*. 1985; 226 (1): 251–8.
- Faulhaber FRS, Procianoy RS, Silveira RC. Side Effects of Phototherapy on Neonates. *American Journal of Perinatology*. 2019; 36 (3): 252–7.
- Zarkesh M, et al. The effect of neonatal phototherapy on serum level of interleukin-6 and white blood cells' count. *J Clin Neonatol*. 2016; 5 (3): 189.
- Sirota L, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 (11): 910–3.
- Procianoy R, et al. The Influence of Phototherapy on Serum Cytokine Concentrations in Newborn Infants. *Am J Perinatol*. 2010; 27 (05): 375–9.
- Newman TB, et al. Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. *Pediatrics*. 2016; 137 (6).
- Berg P. Is Phototherapy in Neonates a Risk Factor for Malignant Melanoma Development? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151 (12): 1185.
- Tham EH, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60 (1): 28–34.
- Kuzniewicz MW, et al. Hyperbilirubinemia, Phototherapy, and Childhood Asthma. *Pediatrics*. 2018; 142 (4).
- Fda. Package Insert — HEMGENIX.
- Collaud F, et al. Preclinical Development of an AAV8-hUGT1A1 Vector for the Treatment of Crigler–Najjar Syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019; 12: 157–74.
- D'Antiga L, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler–Najjar Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2023; 389 (7): 620–31.
- Aronson SJ, Ronzitti G, Bosma PJ. What's next in gene therapy for Crigler–Najjar syndrome? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2023; 23 (2): 119–21.
- George LA, et al. Long-Term Follow-Up of the First in Human Intravascular Delivery of AAV for Gene Transfer: AAV2-hFIX16 for Severe Hemophilia B. *Molecular Therapy*. 2020; 28 (9): 2073–82.
- Sabatino DE, et al. Evaluating the state of the science for adeno-associated virus integration: An integrated perspective. *Molecular Therapy*. 2022; 30 (8): 2646–63.
- Aronson SJ, et al. Prevalence and Relevance of Pre-Existing Anti-Adeno-Associated Virus Immunity in the Context of Gene Therapy for Crigler–Najjar Syndrome. *Hum Gene Ther*. 2019; 30 (10): 1297–305.
- Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–39.
- Seppen J, et al. Adeno-associated Virus Vector Serotypes Mediate Sustained Correction of Bilirubin UDP Glucuronosyltransferase Deficiency in Rats. *Molecular Therapy*. 2006; 13 (6): 1085–92.

41. Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–439.
42. Fagioli S, et al. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol*. 2013; 59 (3): 595–612.
43. Di Dato F, D'Uonno G, Iorio R. Crigler–Najjar syndrome: looking to the future does not make us forget the present. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19 (1).
44. Özçay F, et al. Living Related Liver Transplantation in Crigler–Najjar Syndrome Type 1. *Transplant Proc*. 2009; 41 (7): 2875–7.
45. Tu Z-H, et al. Liver transplantation in Crigler–Najjar syndrome type I disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2012; 11 (5): 545–8.
46. Schauer R, et al. Treatment of Crigler–Najjar type 1 disease: relevance of early liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2003; 38 (8): 1227–31.
47. Graffmann N, et al. Generation of a Crigler–Najjar Syndrome Type I patient-derived induced pluripotent stem cell line CNS705 (HHUUKDi005-A). *Stem Cell Res*. 2021; 51.
48. Martin–Rendon E, et al. 5–Azacytidine–treated human mesenchymal stem/progenitor cells derived from umbilical cord, cord blood and bone marrow do not generate cardiomyocytes in vitro at high frequencies. *Vox Sang*. 2008; 95 (2): 137–48.
49. Fukuchi Y, et al. Human Placenta–Derived Cells Have Mesenchymal Stem/Progenitor Cell Potential. *Stem Cells*. 2004; 22 (5): 649–58.
50. Kakinuma S, et al. Human Cord Blood Cells Transplanted Into Chronically Damaged Liver Exhibit Similar Characteristics to Functional Hepatocytes. *Transplant Proc*. 2007; 39 (1): 240–3.
51. Yan Y, et al. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver International*. 2009; 29 (3): 356–65.
52. Campard D, et al. Native Umbilical Cord Matrix Stem Cells Express Hepatic Markers and Differentiate Into Hepatocyte-like Cells. *Gastroenterology*. 2008; 134 (3): 833–48.
53. Сухих Г. Т., et al. Терапевтический эффект мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека, у пациента с синдромом Криглера–Найяра I типа. *Российский Вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (4): 26–34.

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): 201–11.
2. Aronson SJ, et al. Disease burden and management of Crigler–Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver International*. 2022; 42 (7): 1593–604.
3. Strauss KA, et al. Crigler–Najjar Syndrome Type 1: Pathophysiology, Natural History, and Therapeutic Frontier. *Hepatology*. 2020; 71 (6): 1923–39.
4. Kovačić Perica M, et al. Case report: Crigler–Najjar syndrome type 1 in Croatia—more than a one in a million: a case series. *Front Pediatr*. 2023; 11.
5. Ilchenko Lyu, et al. Nasledstvennaja nekonjugirovannaja giperbilirubinemija (sochetanie sindroma Kriglera–Najjara II tipa i sindroma Zhil'bera). *Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 5 (1): 79–84. Russian.
6. Ivanova AA, Maksimov VN. Molekuljarno-geneticheskie aspekty sindroma Zhil'bera, sindromov Kriglera–Najjara I i II tipov. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2023; 8: 56–62. Russian.
7. Iskander I, et al. Serum Bilirubin and Bilirubin/Albumin Ratio as Predictors of Bilirubin Encephalopathy. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): e1330–e1339.
8. Voronchihina AS, Spivakovskij YuM. Klinicheskij sluchaj pozdnej diagnostiki sindroma Kriglera–Najjara u rebenka 5 let. 2024; s. 950–2. Russian.
9. Karzhavina LI, Efshova SG, Tamahina NV. Klinicheskij sluchaj sindroma Kriglera–Najjara 1-go tipa u rebenka pervogo goda zhizni. 2022; s. 85–89. Russian.
10. Degtyareva AV. Sindrom Kriglera–Najjara. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 1999; 44 (4): 44–48. Russian.
11. Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2020; 87 (2): 332–7.
12. Shapiro S, et al. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev*. 2017; 13.
13. Mitchell E, et al. Hepatic Parenchymal Injury in Crigler–Najjar Type I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (4): 588–94.
14. Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–39.
15. Dhawan A, et al. Disease burden of Crigler–Najjar syndrome: Systematic review and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35 (4): 530–43.
16. Wilson JHP, et al. Recommendations for Pregnancies in Patients with Crigler–Najjar Syndrome. 2012; c. 59–62.
17. Bansal S, et al. Effects of high bilirubin level in pregnancy in Crigler–Najjar syndrome type 2: An extremely rare but important clinical entity to recognize. *Med J Armed Forces India*. 2023; 79 (5): 597–600.
18. Hannam S, et al. Normal neurological outcome in two infants treated with exchange transfusions born to mothers with Crigler–Najjar Type 1 disorder. *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (4): 427–9.
19. Kadakol A, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler–Najjar and Gilbert syndromes: Correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2000; 16 (4): 297–306.
20. Ebrahimi A, Rahim F. Crigler–Najjar Syndrome: Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018; 18 (3): 201–11.
21. Canu G, et al. Gilbert and Crigler–Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. *Blood Cells Mol Dis*. 2013; 50 (4): 273–80.
22. Tcaciuc E, Podurean M, Tcaciuc A. Management of Crigler–Najjar syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021; 94 (1): S64–S67.
23. Itoh S, Onishi S. Kinetic study of the photochemical changes of (ZZ)-bilirubin IX α bound to human serum albumin. Demonstration of (EZ)-bilirubin IX α as an intermediate in photochemical changes from (ZZ)-bilirubin IX α to (EZ)-cyclobilirubin IX α . *Biochemical Journal*. 1985; 226 (1): 251–8.
24. Faulhaber FRS, Procianny RS, Silveira RC. Side Effects of Phototherapy on Neonates. *American Journal of Perinatology*. 2019; 36 (3): 252–7.
25. Zarkesh M, et al. The effect of neonatal phototherapy on serum level of interleukin-6 and white blood cells' count. *J Clin Neonatol*. 2016; 5 (3): 189.
26. Sirota L, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr*. 1999; 158 (11): 910–3.
27. Procianny R, et al. The Influence of Phototherapy on Serum Cytokine Concentrations in Newborn Infants. *Am J Perinatol*. 2010; 27 (05): 375–9.
28. Newman TB, et al. Retrospective Cohort Study of Phototherapy and Childhood Cancer in Northern California. *Pediatrics*. 2016; 137 (6).
29. Berg P. Is Phototherapy in Neonates a Risk Factor for Malignant Melanoma Development? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151 (12): 1185.
30. Tham EH, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60 (1): 28–34.
31. Kuzniewicz MW, et al. Hyperbilirubinemia, Phototherapy, and Childhood Asthma. *Pediatrics*. 2018; 142 (4).
32. Fda. Package Insert — HEMGENIX.
33. Collaud F, et al. Preclinical Development of an AAV8-hUGT1A1 Vector for the Treatment of Crigler–Najjar Syndrome. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019; 12: 157–74.

34. D'Antiga L, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler–Najjar Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2023; 389 (7): 620–31.
35. Aronson SJ, Ronzitti G, Bosma PJ. What's next in gene therapy for Crigler–Najjar syndrome? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2023; 23 (2): 119–21.
36. George LA, et al. Long-Term Follow-Up of the First in Human Intravascular Delivery of AAV for Gene Transfer: AAV2-hFIX16 for Severe Hemophilia B. *Molecular Therapy*. 2020; 28 (9): 2073–82.
37. Sabatino DE, et al. Evaluating the state of the science for adeno-associated virus integration: An integrated perspective. *Molecular Therapy*. 2022; 30 (8): 2646–63.
38. Aronson SJ, et al. Prevalence and Relevance of Pre-Existing Anti-Adeno-Associated Virus Immunity in the Context of Gene Therapy for Crigler–Najjar Syndrome. *Hum Gene Ther*. 2019; 30 (10): 1297–305.
39. Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–39.
40. Seppen J, et al. Adeno-associated Virus Vector Serotypes Mediate Sustained Correction of Bilirubin UDP Glucuronosyltransferase Deficiency in Rats. *Molecular Therapy*. 2006; 13 (6): 1085–92.
41. Bortolussi G, Muro AF. Advances in understanding disease mechanisms and potential treatments for Crigler–Najjar syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2018; 6 (7): 425–439.
42. Fagioli S, et al. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol*. 2013; 59 (3): 595–612.
43. Di Dato F, D'Uonno G, Iorio R. Crigler–Najjar syndrome: looking to the future does not make us forget the present. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024; 19 (1).
44. Özçay F, et al. Living Related Liver Transplantation in Crigler–Najjar Syndrome Type 1. *Transplant Proc*. 2009; 41 (7): 2875–7.
45. Tu Z-H, et al. Liver transplantation in Crigler–Najjar syndrome type I disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2012; 11 (5): 545–8.
46. Schauer R, et al. Treatment of Crigler–Najjar type 1 disease: relevance of early liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 2003; 38 (8): 1227–31.
47. Graffmann N, et al. Generation of a Crigler–Najjar Syndrome Type I patient-derived induced pluripotent stem cell line CNS705 (HHUUKDi005-A). *Stem Cell Res*. 2021; 51.
48. Martin–Rendon E, et al. 5–Azacytidine–treated human mesenchymal stem/progenitor cells derived from umbilical cord, cord blood and bone marrow do not generate cardiomyocytes in vitro at high frequencies. *Vox Sang*. 2008; 95 (2): 137–48.
49. Fukuchi Y, et al. Human Placenta–Derived Cells Have Mesenchymal Stem/Progenitor Cell Potential. *Stem Cells*. 2004; 22 (5): 649–58.
50. Kakinuma S, et al. Human Cord Blood Cells Transplanted Into Chronically Damaged Liver Exhibit Similar Characteristics to Functional Hepatocytes. *Transplant Proc*. 2007; 39 (1): 240–3.
51. Yan Y, et al. Mesenchymal stem cells from human umbilical cords ameliorate mouse hepatic injury in vivo. *Liver International*. 2009; 29 (3): 356–65.
52. Campard D, et al. Native Umbilical Cord Matrix Stem Cells Express Hepatic Markers and Differentiate Into Hepatocyte-like Cells. *Gastroenterology*. 2008; 134 (3): 833–48.
53. Suhij GT, et al. Terapevticheskij jeffekt mul'tipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, poluchennyh iz pupoviny cheloveka, u pacienta s sindromom Kriglera–Najjara I tipa. *Rossijskij Vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (4): 26–34. Russian.