



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕКОНЪЮГИРОВАННЫЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНИИ

Н. Н. Силивончик¹, Т. Н. Якубчик², О. А. Жигальцова-Кучинская³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

К врожденным наследственным неконъюгированным гипербилирубинемиям относятся синдромы Жильбера, Криглера-Найяра 1 типа и Криглера-Найяра 2 типа (или болезнь Arias). В их основе лежит наследственный дефицит фермента – билирубин-уридин-5'-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT1A1), участвующего в глюкуронизации билирубина. Дефицит фермента обусловлен мутациями гена UGT1A1, который обеспечивает активность UGT1A1. Полная или почти полная потеря (синдром Криглера-Найяра 1 типа) или снижение активности (синдром Жильбера и синдром Криглера-Найяра 2 типа) UGT1A1 приводят к нарушению конверсии билирубина в печени с накоплением в крови неконъюгированного билирубина. Синдромы различают по уровню билирубина в плазме крови, реакции на введение фенобарбитала, наличию или отсутствию глюкуронидов билирубина в желчи.

Ключевые слова: неконъюгированная гипербилирубинемия, синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра, UGT1A1

HEREDITARY UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA

N. Silivontchik¹, T. Yakubchik², O. Zhigaltsova-Kuchinskaya³

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

²Grodno State Medical University, Grodno

³Belarusian State Medical University, Minsk

Congenital hereditary non-conjugate hyperbilirubinemias include Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar type 1 and Crigler-Najjar type 2 syndromes (or Arias' disease). They are caused by a hereditary deficiency of the enzyme - bilirubin-uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1), involved in the glucuronization of bilirubin. The enzyme deficiency is due to mutations in the UGT1A1 gene, which provides UGT1A1 activity. Complete or almost complete loss of (Crigler-Najjar syndrome type 1) or decreased UGT1A1 activity (Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type 2) lead to impaired conversion of bilirubin in the liver with the accumulation of unconjugated bilirubin in the blood. Syndromes are distinguished by the level of bilirubin in blood plasma, the reaction to the introduction of phenobarbital, the presence or absence of bilirubin glucuronides in bile.

Keywords: unconjugated hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome, Crigler-Najjar syndrome, UGT1A1

Автор, ответственный за переписку:

Силивончик Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф.;
Белорусская медицинская академия последипломного
образования; e-mail: silivontchik_nn@mail.ru

Corresponding author:

Silivontchik Natalia, PhD, MD (Medicine), Professor;
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;
e-mail: silivontchik_nn@mail.ru

Для цитирования: Силивончик, Н. Н. Наследственные неконъюгированные гипербилирубинемии / Н. Н. Силивончик, Т. Н. Якубчик, О. А. Жигальцова-Кучинская // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 1. С.15-20. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-15-20>.

For citation: Silivontchik N, Yakubchik T, Zhigaltsova-Kuchinskaya. Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(1):15-20. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-1-15-20>.

Введение

К врожденным наследственным неконъюгированным гипербилирубинемиям относятся синдромы Жильбера, Криглера-Найяра 1 типа и Криглера-Найяра 2 типа (или болезнь Arias).

Синдром Жильбера (OMIM: 143500) – доброкачественное наследственное с неполной пенетрантностью заболевание, характеризующееся легкой интермиттирующей неконъюгированной гипербилирубинемией в отсутствие гепатоцеллюлярного заболевания или гемолиза [1]. Описан в 1901 г. А. Н. Gilbert и D. Lereboullet, генетическая основа идентифицирована

в 1995 г. [2, 3]. Рассматривается как наиболее распространенное нарушение, известное у людей [4]. Распространенность варьирует в зависимости от использованных диагностических критериев. По данным С. Р. Strassburg (2010), в европейской популяции частота гомозиготного носительства мутаций гена UGT1A1, обуславливающих синдром Жильбера, составляет от 2 до 10% [5].

Синдром Криглера-Найяра 1 типа (OMIM: 218800) – редкое заболевание (0,1 на 1 млн новорожденных) [6]. Описан J. F. Crigler и V. A. Najjar в 1952 г. [7]. Проявляется в раннем

детском возрасте, ассоциируется с тяжелой желтухой и неврологическими нарушениями (билирубиновая энцефалопатия). Синдром Криглера-Найяра 2 типа (OMIM: 606785), или болезнь Arias, описанная в 1962 г., – редкая причина неконъюгированной гипербилирубинемии у детей и взрослых [8, 9]. Должен предполагаться во всех случаях тяжелой негемолитической желтухи с неконъюгированным билирубином у новорожденных [10]. В настоящее время – предмет наибольшего числа исследований, о чем свидетельствуют публикации в ведущих мировых журналах.

Все 3 синдрома имеют одну генетическую и патофизиологическую природу с количественными различиями [1]. Клиническая манифестация ранжируется от бессимптомной, эпизодической и мягкой гипербилирубинемии при синдроме Жильбера до ядерной желтухи, необратимых повреждений головного мозга и смерти при синдроме Криглера-Найяра 1 типа [11].

Механизм. Билирубин – продукт гемоглобина, характеризуется жирорастворимостью, удаляется из организма с желчью, для чего должен связаться (конъюгировать) в печени с глюкуроновой кислотой, что придает ему свойство водорастворимости и возможность экскретироваться с желчью. Конверсию билирубина до водорастворимого моно- и диглюкуронида в гепатоцитах обеспечивает фермент билирубин-уридин-5'-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT1A1) [12]. Причина синдрома Жильбера, как и синдромов Криглера-Найяра 1 и 2 типов, – наследственный дефицит фермента UGT1A1. Полная или частичная потеря активности UGT1A1 обусловлена генетическими дефектами и не позволяет обеспечить конъюгацию билирубина, что приводит к накоплению неконъюгированного билирубина в сыворотке крови.

Неконъюгированный билирубин в крови связывается с альбумином, несвязанный составляет менее 0,1%. Когда уровень неконъюгированного билирубина превышает связывающую способность альбумина, концентрация несвязанного билирубина повышается и билирубин проникает в липофильные ткани, такие как мозг, что становится причиной повреждения нервной ткани.

В настоящее время исследователи проблемы считают, что синдром Жильбера – часть спектра измененной глюкуронизации, которая распространяется на синдром Криглера-Найяра 2 типа и на смертельный синдром Криглера-Найяра 1 типа [13]. При синдроме Жильбера активность UGT1A1 снижена на 60-70% [14, 15], а его остаточная активность составляет 25-30% от нормальной [10, 11, 16]. При синдроме Криглера-Найяра 2 типа активность UGT1A1 составляет 10-30% от нормальной [10, 12]. По данным М. А. Naque et al. (2011), 10% активности фермента позво-

ляет поддерживать уровень билирубина ниже уровня риска развития серьезных неврологических повреждений [17]; энзиматический уровень UGT1A1 повышается применением фенобарбитала и может контролироваться постоянным его приемом во избежание ядерной желтухи [8]. Синдром Криглера-Найяра 1 типа характеризуется полным или почти полным отсутствием UGT1A1, что становится причиной тяжелой гипербилирубинемии с развитием необратимых изменений головного мозга, формированием ядерной желтухи с возможным фатальным исходом [8, 12].

Генетика. Дефицит фермента UGT1A1 и обусловленная им неконъюгированная гипербилирубинемия – результат мутаций гена UGT1A1. Мутации приводят к снижению или потере активности фермента UGT1A1 и как следствие – к уменьшению конверсии билирубина с накоплением в крови неконъюгированного билирубина [18, 19]. К настоящему времени установлено большое количество вариантов мутаций UGT1A1, что становится причиной широкого спектра проявлений – от легкой гипербилирубинемии до опасной для жизни желтухи [2, 19]. По данным the Human Gene Mutation Database, известно более 100 мутаций гена UGT1A1, многие из которых ассоциированы с синдромами Жильбера, Криглера-Найяра типа 1 и Криглера-Найяра типа 2 [11].

Имеются данные по поводу того, что синдромы ассоциируются с отдельными вариантами мутаций. Для синдрома Криглера-Найяра 1 типа характерен целый ряд дефектов гена UGT1A1 (deletion, alterations in intron splice donor and receptor sites, missense mutation, exon skipping, insertion, the formation of a stop codon within the UGT1A1), для синдромов Жильбера и Криглера-Найяра 2 типа характерны точечные мутации [6]. При синдроме Криглера-Найяра 2 типа предполагается разный спектр вариаций, которые координируются с уровнем билирубина [11].

Наиболее распространенный генотип у пациентов с синдромом Жильбера – гомозиготный полиморфизм A(TA)₇TAA в промоторе гена UGT1A1, который представляет собой вставку TA в промотор, обозначенный UGT1A1*28 со снижением активности UGT1A1 до 30% от нормального значения, а также связан с аномалиями гепатобилиарного транспорта и дополнительными вариантами гена UGT1A, экспрессируемыми в печени и в желудочно-кишечном тракте [13, 20-22]. Характеризуется редукцией активности фермента UGT1A1 у гомозигот, компаундных гетерозигот или гетерозигот. Гомозиготность недостаточна для проявления гипербилирубинемии при синдроме Жильбера, которая частично зависит от скорости выработки билирубина [6].

Частота отдельных мутаций различается в этнических группах [14, 15].

Клинические проявления. Спектр нарушений различается прежде всего по уровню били-

рубина в плазме, реакции на введение фенобарбитала, являющегося индуктором UGT1A1, наличие или отсутствие глюкуронидов билирубина в желчи [18].

Синдром Жильбера. Характеризуется интермиттирующей бессимптомной желтухой с небольшой неконъюгированной гипербилирубинемией, обычно не выше 60 мкмоль/л. Типичен дебют эпизодом желтухи в пубертатном возрасте [23]. Провоцирующие факторы – интеркуррентные заболевания, стресс, месячные, голодание, обезвоживание, физические нагрузки, отсутствие сна, алкоголь, хирургическое вмешательство, прием некоторых лекарственных средств (ЛС) [24]. Проявление синдрома Жильбера после перенесенного острого вирусного гепатита раньше называли постгепатитной гипербилирубинемией.

Несмотря на повышенный уровень сывороточного билирубина, риск развития повреждения головного мозга отсутствует [19]. Симптомы, которые могут наблюдаться во время эпизода желтухи, непосредственно не являются результатом синдрома Жильбера и обусловлены провоцирующими факторами [24].

Синдром Криглера-Найяра 1 типа. Уровень билирубина превышает 340 мкмоль/л и может достигать 850 мкмоль/л [17]. При наиболее тяжелых формах активность UGT1A полностью отсутствует. У нелеченых пациентов развиваются неврологические нарушения с риском ядерной желтухи и летального исхода.

Синдром Криглера-Найяра 2 типа. Ассоциируется с менее высокой концентрацией билирубина в сыворотке крови – от 60 до 340 мкмоль/л, имеет лучшие исходы. Остаточная активность UGT1A1 позволяет поддерживать уровень билирубина ниже риска развития серьезных неврологических повреждений [17].

Различия между синдромами Жильбера и Криглера-Найяра 2 типа трудно определяемы, так как границы между ними неясны. Комбинация мутаций дает основание для промежуточной концентрации билирубина, что не позволяет синдромы точно различить. Так, исследование генотипов и фенотипов группы пациентов с неконъюгированной гипербилирубинемией (от 20 до 379 мкмоль/л) с установленными диа-

гнозами синдрома Криглера-Найяра 2 типа и синдрома Жильбера (Япония) показало, что большинство пациентов имели биаллельные мутации, а 78,5% – множественные [25]. Пациенты с синдромом Криглера-Найяра 2 типа были гомозиготами с двойными миссенс-мутациями р. [G71R:Y486D]. В другом исследовании (Индия) сообщается о нескольких структурных мутациях UGT1A1, вызывающих умеренное снижение активности UGT1A1, что приводит к легкой гипербилирубинемии и согласуется с синдромом Жильбера. Когда нормальный аллель гетерозиготного носителя структурной мутации типа синдрома Криглера-Найяра содержит промотор типа синдрома Жильбера, могут наблюдаться промежуточные уровни гипербилирубинемии, согласующиеся с диагнозом Криглера-Найяра 2 типа [6]. Российскими авторами (Ильченко Л. Ю. и др., 2021) представлен клинический случай неконъюгированной гипербилирубинемии с максимальным уровнем билирубина 270 мкмоль/л, обусловленной комбинацией двух мутаций UGT1A1, что было расценено как сочетание синдрома Криглера-Найяра 2 типа и синдрома Жильбера [26]. Отличительные признаки синдромов представлены в таблице 1.

Диагноз. Диагностические признаки синдрома Жильбера [5]: повышение неконъюгированного билирубина сыворотки крови; конъюгированный билирубин составляет менее 20% общего билирубина; общий билирубин сыворотки крови более 17 мкмоль/л и редко превышает

Таблица 1. – Характеристика врожденных неконъюгированных гипербилирубинемий [1, 10, 12, 16, 17, 24, 27, 28, 29]

Table 1. – Characterization of congenital unconjugated hyperbilirubinemias [1, 10, 12, 16, 17, 24, 27, 28, 29]

Характеристики	Синдромом Жильбера	Синдром Криглера-Найяра 1 типа	Синдром Криглера-Найяра 2 типа
Остаточная активность UGT1A1, %	30 [16], 25-30 [10, 12]	10-30 [24, 10], менее 10 [14]	Полностью или почти полностью отсутствует
Содержание общего билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л	17,1 до 102,6	342-769,5	102,6-342
Содержание глюкуронидов в желчи	Присутствует	Отсутствует или следы	Присутствует
Эффект фенобарбитала	Применение не требуется	Отсутствует	Снижение уровня билирубина в сыворотке крови на 30%
Прогноз	Хороший	Серьезный. Требуется специальные меры, в т. ч. трансплантация печени	Пожизненное применение фенобарбитала предотвращает развитие неврологических осложнений

85 мкмоль/л; как правило, в норме следующие показатели: гемоглобин, ретикулоциты; биохимические печеночные тесты и альбумин; коагулограмма; билирубин в моче. Имеют место рецидивирующие эпизоды саморазрешающейся желтухи, особенно в ответ на триггерные факторы; отсутствуют клинические симптомы гепатобилиарного заболевания. В целом синдром Жильбера – диагноз исключения, может быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием UGT1A1 [13]. Исследователи проблемы единодушно считают, что молекулярно-генетическое исследование не является обязательным и может быть выполнено только при диагностических проблемах. Диагностика синдромов Криглера-Найяра рассматривается в контексте неонатальных желтух.

Дифференциальный диагноз. Проводится с другими причинами неконъюгированной гипербилирубинемии: гемолиз разного генеза; чрезмерное разрушение гемоглобина, например вследствие реабсорбции больших гематом; прием некоторых ЛС; тиреотоксикоз (может приводить к снижению активности UGT1A1).

Лечение. Различается в зависимости от формы наследственной неконъюгированной гипербилирубинемии.

Синдром Жильбера – доброкачественное состояние, не ассоциируется с хроническим заболеванием печени и не прогрессирует, не уменьшает ожидаемую продолжительность жизни. Никакого конкретного лечения обычно не требуется (в отдельных случаях возможно назначение фенобарбитала) [1, 2, 4, 8, 9, 23, 27, 29, 30]. Пациента необходимо предупредить о провоцирующих факторах желтухи.

Синдром Криглера-Найяра 1 типа. Применение фенобарбитала неэффективно [1, 10, 16, 17, 19, 27, 29]. В литературных источниках приводятся данные о методах контроля билирубина и его нейротоксичных эффектов (фототерапия, плазмаферез, фармакотерапия), восстановления активности UGT1A1 в гепатоцитах (клеточная терапия, генная терапия), о трансплантации печени [1, 10, 16, 17, 19, 27, 29].

Синдром Криглера-Найяра 2 типа требует начатого в раннем возрасте постоянного пожизненного приема фенобарбитала в дозе 5 мг/кг/сут во избежание неврологических осложнений, в том числе ядерной желтухи [19, 27, 1, 16, 17, 29, 10]. Пациенты не должны принимать ЛС, которые способствуют отсоединению билирубина от альбумина (пенициллины, сульфониламиды, салицилаты, цефтриаксон, фуросемид).

Другие проблемы в контексте синдрома Жильбера. Билирубин обладает сильным сродством к фосфолипидам эритроцитов, что влияет на состав и динамику их мембраны и приводит к повышенной хрупкости и постепенному сокра-

щению времени жизни эритроцитов. Небольшой хронический гемолиз стимулирует экстрамедуллярное кроветворение с последующим компенсаторным повышением количества эритроцитов и гемоглобина. Однако явных признаков гемолиза или аномального метаболизма железа, эритроцитов и морфологии костного мозга у пациентов с синдромом Жильбера нет. Гипербилирубинемия может ослаблять моторику желудочно-кишечного тракта, усиливать пассивную диффузию и абсорбцию преимущественно неконъюгированного билирубина [22, 30].

Особенности применения ЛС у пациентов с синдромом Жильбера. UGT1A1 участвует не только в конъюгации билирубина, но и ряда других молекул, в том числе некоторых ЛС. Вариации глюкуронизации, рассматриваемые с позиции фармакогеномики, могут влиять на метаболизм ЛС и стать причиной неожиданной их токсичности [4, 13]. Это установлено в первую очередь на фоне применения иринотекана и атазанавира. Имеющиеся данные дали основание рекомендовать избегать назначения упомянутых и некоторых других ЛС лицам с синдромом Жильбера [4, 13, 30]: индинавира, гемфиброзила, особенно в комбинации со статинами; статинов; нилотиниба и иматиниба. В отдельных случаях может быть рекомендовано тестирование на наличие мутаций гена UGT1A1 [14, 31].

Протективные свойства билирубина. В последние годы в многочисленных исследованиях были продемонстрированы сильные антиоксидантные и антимуtagenные эффекты билирубина и предположена защитная его роль в отношении разных заболеваний, опосредованных окислительным стрессом [13, 22, 30, 32, 33]. Билирубин как эндогенный антиоксидант может иметь протективный эффект путем защиты липидов, белков и других макромолекул от окисления. В исследовании изучались концентрации холестерина и триглицеридов, которые, по-видимому, снижаются у людей с гипербилирубинемией, что сопровождается менее высоким индексом массы тела и дополнительно объясняет кардиоваскулярную защиту при синдроме Жильбера [34]. Потенциальная польза для здоровья слегка повышенного уровня билирубина при синдроме Жильбера тесно связана со сниженной распространенностью онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (и связанных с ним факторов риска), а также смертности от ССЗ и всех причин [13, 22, 28, 32]. Так, популяционное исследование в Великобритании показало, что общая смертность у лиц с синдромом Жильбера почти наполовину ниже по сравнению с его не имеющими [35]. Одна из теорий, объясняющих антиоксидантные свойства билирубина, связывает их с антитромботическим эффектом через снижение активации тромбоцитов [36]. Большое

когортное исследование показало, что наличие мутаций гена UGT1A1 ассоциируется с лучшей респираторной функцией и уменьшает риск респираторных заболеваний [37]. Эти сообщения бросают вызов догме о том, что билирубин – просто потенциально нейротоксичный побочный продукт катаболизма гема, подчеркивают важ-

ность понимания его потенциальных полезных физиологических и вредных патофизиологических эффектов [28]. В литературе обсуждается возможность экзогенных добавок билирубина и биливердина, которые могут всасываться в эпителии кишечника и увеличивать концентрацию в крови этих антиоксидантных соединений [22].

References

- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1625-1638. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.047.
- Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):703-715. doi: 10.2217/14622416.9.6.703.
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, Chowdhury NR. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(18):1171-1175. doi: 10.1056/NEJM199511023331802.
- Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;14(10):960-966. doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01984.x.
- Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24(5):555-571. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.007.
- Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. 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. doi: 10.1002/1098-1004(200010)16:4<297::AID-HUMU2>3.0.CO;2-Z.
- Crigler JF Jr, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*. 1952;10(2):169-180.
- Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ezzer JB, Levi AJ. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am. J. Med.* 1969;47(3):395-409. doi: 10.1016/0002-9343(69)90224-1.
- Kumar P, Sasmal G, Gupta S, Saxena R, Kohli S. Crigler Najjar syndrome type 2 (CNS type 2): An unwanted cause of jaundice in adults. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(7):OD05-OD06. doi: 10.7860/JCDR/2017/28195.10221.
- Nair KM, Lohse P, Nampoothiri S. Crigler-Najjar syndrome type 2: Novel UGT1A1 mutation. *Indian J. Hum. Gen.* 2012;18(2):233-234. doi: 10.4103/0971-6866.100776.
- Nilyanimit P, Krasaelap A, Foonoi M, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Role of a homozygous A(TA) 7TAA promoter polymorphism and an exon 1 heterozygous frameshift mutation UGT1A1 in Crigler-Najjar syndrome type II in a Thai neonate. *Genet. Mol. Res.* 2013;12(3):3391-3397. doi: 10.4238/2013.September.4.5.
- Nakagawa T, Mure T, Yusoff S, Ono E, Harahap ISK, Morikawa S, Morioka I, Takeshima Y, Nishio H, Matsuo M. A homozygous mutation in UGT1A1 exon 5 may be responsible for persistent hyperbilirubinemia in a Japanese girl with Gilbert's syndrome. *Kobe J. Med. Sci.* 2011;57(1):E26-31.
- Strassburg CP. Gilbert-Meulengracht's syndrome and pharmacogenetics: is jaundice just the tip of the iceberg? *Drug Metab. Rev.* 2010;42(1):168-181. doi: 10.3109/03602530903209429.
- King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther. Bull.* 2019;57(2):27-31. doi: 10.1136/dtb.2018.000028.
- Marques SC, Ikediobi ON. The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. *Hum. Genomics*. 2010;4(4):238-249. doi: 10.1186/1479-7364-4-4-238.
- Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171(1):11-15. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0.
- Haque MA, Sharmin LS, Harun or Rashid M, Alim MA, Ekram ARMS, Chulam S. Mowla SGM. Crigler-Najjar syndrome type 2 in a young adult. *J. Med.* 2011;12(1):86-88. doi: 10.3329/jom.v12i1.6359.
- Rossi F, Francese M, Iodice RM, Falcone E, Vetrella S, Punzo F, De Vita S, Perrotta S. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Minerva Pediatr.* 2005;57(2):53-63.
- 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.
- Sun L, Li M, Zhang L, Teng X, Chen X, Zhou X, Ma Z, Qi L, Wang P. Differences in UGT1A1 gene mutations and pathological liver changes between Chinese patients with Gilbert syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Medicine*. 2017;96(45):e8620. doi: 10.1097/MD.00000000000008620.
- D'Angelo R, Rinaldi C, Donato L, Nicocia G, Sidoti A. The combination of new missense mutation with [A(TA)7TAA] dinucleotide repeat in UGT1A1 gene promoter causes Gilbert's syndrome. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2015;45(2):202-205.
- Xiang GQ, Sun FR, Wang BY. Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2021;29(10):1024-1027. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20200212-00041.
- Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr. Res.* 2016;79(3):378-386. doi: 10.1038/pr.2015.247.
- Nag DS, Sinha N, Samaddar DP, Mahantyet PR. General Anesthesia in a patient with Gilbert's syndrome. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011;27(2):253-255. doi: 10.4103/0970-9185.81836.
- Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, Nomura A, Mimura Y, Matsui K, Sato H, Takeuchi Y. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31(2):403-408. doi: 10.1111/jgh.13071.
- Ilchenko LY, Fedorov IG, Totolyan GG, Tsvetkova AG, Gavrilenko EG, Mironov KO, Nikitin IG. Nasledstvennaya nekonjugirovannaya giperbilirubinemiya (sochetanie sindroma Kriglera-Najjara II tipa i sindroma Zhilbera) [Hereditary unconjugated hyperbilirubinemia (combination of Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert's syndrome)]. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and Gastroenterology]. 2021;5(1):79-84. doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-79-84. edn: KJL TEU. (Russian).
- Canu G, Minucci A, Zuppi C, Capoluongo E. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. *Blood Cells Mol. Dis.* 2013;50(4):273-280. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.01.003.
- Gorbunova O, Chernysheva E. A new look at gilbert syndrome (literature review). *Georgian Med. News.* 2019;296:75-81.
- Li L, Deng C, Tang YM, Mao Q. Spectrum of UGT1A1 variations in Chinese patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0126263. doi: 10.1371/journal.pone.0126263.
- Muchová L, Kráslová I, Leníček M, Vítek L. Gilbert's syndrome—myths and reality. *Cas. Lek. Cesk.* 2004;143(6):375-380.
- Rawa K, Adamowicz-Salach A, Matysiak M, Trzemecka A, Burzynska B. Coexistence of Gilbert syndrome with hereditary haemolytic anaemias. *J. Clin. Pathol.* 2012;65(7):663-665. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200580.
- Saif MW, Smith MH, Maloney A, Diasio RB. Imatinib-induced hyperbilirubinemia with UGT1A1 (*28) promoter polymorphism: first case series in patients with gastrointest-

- stinal stromal tumor. *Ann. Gastroenterol.* 2016;29(4):551-556. doi: 10.20524/aog.2016.0053.
33. Wagner K-H, Shiels RG, Lang CA, Khoei NS, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018;55(2):129-139. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
 34. Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner K-H. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog. Lipid Res.* 2013;52(2):193-205. doi: 10.1016/j.plipres.2012.11.001.
 35. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Nakashima A, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashiet Y. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation.* 2012;126(5):598-603. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105775.
 36. Horsfall LJ, Nazareth I, Pereira SP, Petersen I. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;28(10):1643-1647. doi: 10.1111/jgh.12279.
 37. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis.* 2015;239(1):73-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.042.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Статья обзорная.

Сведения об авторах:

Силивончик Наталья Николаевна, д-р мед. наук, проф.; Белорусская медицинская академия последипломного образования; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8070-7385

Якубчик Тамара Николаевна, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: yakubchik@tut.by, ORCID: 0000-0002-0678-7049

Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна, Белорусский государственный медицинский университет; e-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6887-4917

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The article is review.

Information about authors:

Silivontchik Natalia, PhD, MD (Medicine), Professor; Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; e-mail: silivonschik_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8070-7385

Yakubchik Tamara, PhD, Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: yakubchik@tut.by, ORCID: 0000-0002-0678-7049

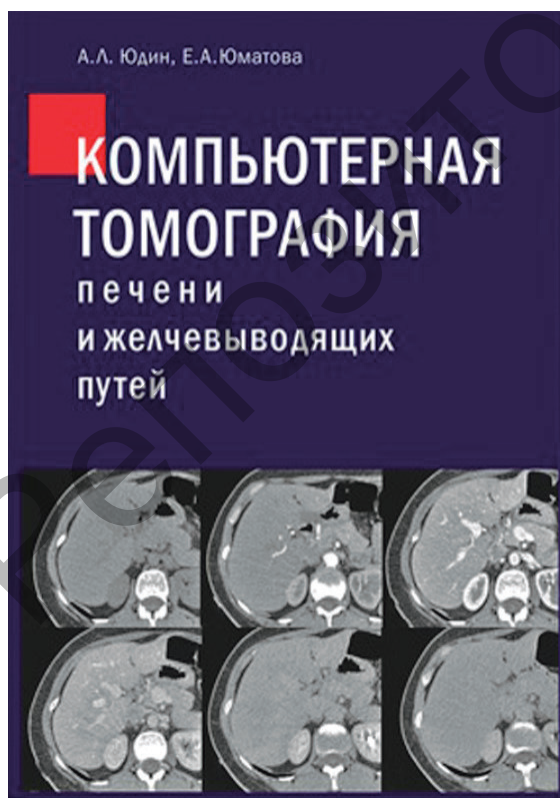
Zhigaltsova-Kuchinskaya O., Belarusian State Medical University; e-mail: zhigaltsova-olga@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6887-4917

Поступила: 02.03.2023

Принята к печати: 21.04.2023

Received: 02.03.2023

Accepted: 21.04.2023



Юдин, А. Л. Компьютерная томография печени и желчевыводящих путей : практическое руководство / А. Л. Юдин, Е. А. Юматова. – Москва : Практика, 2023. – 176 с.

В книге представлены сведения о компьютерно-томографической диагностике заболеваний печени и желчевыводящих путей, описана лучевая анатомия, методики обследования гепатобилиарной системы, общие принципы дифференциальной диагностики. Издание предназначено для рентгенологов, особенно начинающих свою профессиональную деятельность, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов; будет полезным для хирургов, гастроэнтерологов, онкологов.