

Холестатические заболевания печени у детей: опыт применения селективного ингибитора транспортера желчных кислот (IBAT)

М. Ю. Кириллова¹ ✉

Е. В. Шилова²

Т. В. Габруская³

Н. Б. Уланова⁴

Н. Л. Волкова⁵

С. Г. Килина⁶

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, tipikinamy@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9018-8527>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, komarova_lena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2487-0783>

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, tatyaganabrusskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, natulan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-4681>

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, volkovanatalia.dr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-0953>

⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, sofiakilina-ivanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3562-6412>

Резюме

Введение. Холестатические заболевания печени являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии детского возраста, поскольку оказывают существенное влияние на качество жизни не только детей, но и семьи в целом, часто приводят к инвалидизации, высокой летальности, а также являются одним из основных показаний к трансплантации печени. В педиатрической практике различные заболевания печени могут проявляться холестазом, который представляет собой патологический процесс, характеризующийся нарушением синтеза или оттока желчи, что приводит к накоплению ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина) в организме и прогрессирующему повреждению печеночной ткани. Данное патологическое состояние может быть обусловлено анатомическими обструкциями, аномалиями развития структур билиарной системы, инфекциями различной этиологии, метаболическими заболеваниями или генетически детерминированными дефектами ферментных и транспортных систем, приводящими к нарушению процессов синтеза и экскреции желчных кислот, а также повреждению гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков.

Цель работы. Рассказать на клиническом примере об одной из редких генетических патологий – прогрессирующем семейном внутривнутрипеченочном холестазе 3-го типа. Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектами гена *ABCB4*, кодирующего транспортный белок MDR3, ответственный за секрецию фосфолипидов в желчь. Заболевание манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется прогрессирующим холестазом, интенсивным кожным зудом, задержкой физического развития и высоким риском формирования цирроза печени. Диагностика прогрессирующего семейного внутривнутрипеченочного холестаза 3-го типа представляет значительные трудности ввиду отсутствия патогномичных клинических признаков и требует применения молекулярно-генетических методов верификации.

Заключение. В статье представлен клинический случай прогрессирующего семейного внутривнутрипеченочного холестаза 3-го типа у девочки, диагностированного в возрасте 1 года 6 месяцев, с подтвержденной гомозиготной мутацией с.2534G>T в гене *ABCB4*. Впервые в отечественной практике описан опыт применения одевиксикбата, селективного ингибитора кишечного транспортера желчных кислот, у данной категории пациентов.

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, прогрессирующий семейный внутривнутрипеченочный холестаза 3-го типа, одевиксикбат, ингибитор кишечного транспортера желчных кислот, холестатический зуд, желчные кислоты

Для цитирования: Кириллова М. Ю., Шилова Е. В., Габрусская Т. В., Уланова Н. Б., Волкова Н. Л., Килина С. Г. Холестатические заболевания печени у детей: опыт применения селективного ингибитора транспортера желчных кислот (IBAT). Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 10-16. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Cholestatic liver diseases in children: experience with the use of a selective inhibitor of the bile acid transporter (IBAT)

Maria Yu. Kirillova¹ ✉

Elena V. Shilova²

Tatyana V. Gabrusskaya³

Natalya B. Ulanova⁴

Natalya L. Volkova⁵

Sofia G. Kilina⁶

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, tipikinamy@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9018-8527>

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, komarova_lena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2487-0783>

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, tatyanagabrusskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7931-2263>

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, natulan@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1262-4681>

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, volkovanatalia.dr@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0282-0953>

⁶ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, sofiakilina-ivanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3562-6412>

Abstract

Background. Cholestatic liver diseases represent a pressing issue in modern pediatric gastroenterology. They significantly impact the quality of life of both children and their families, often lead to disability and high mortality rates, and are a primary indication for liver transplantation. In pediatric practice, various liver diseases can manifest with cholestasis, a pathological process characterized by impaired bile synthesis or flow, leading to the accumulation of bile components (bile acids, bilirubin, cholesterol) in the body and progressive damage to liver tissue. This pathological condition can be caused by anatomical obstructions, developmental anomalies of the biliary tract structures, infections of various etiologies, metabolic diseases, or genetically determined defects in enzymatic and transport systems.

Objective. The purpose of this study is to provide a clinical example of a rare genetic disorder, progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC-3). These defects disrupt the processes of bile acid synthesis and excretion and cause damage to hepatocytes and epithelial cells of the bile ducts. One rare genetic pathology is Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3. This is an autosomal recessive disease caused by defects in the *ABCB4* gene, which encodes the MDR3 transport protein responsible for phospholipid secretion into bile. The disease manifests in early childhood and is characterized by progressive cholestasis, intense pruritus, failure to thrive, and a high risk of developing liver cirrhosis. Diagnosing Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 presents significant challenges due to the absence of pathognomonic clinical signs and requires the use of molecular genetic methods for verification.

Conclusion. The article presents a clinical case of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 in a girl, diagnosed at the age of 1 year and 6 months, with a confirmed homozygous mutation c.2534G>T in the *ABCB4* gene. For the first time in Russian practice, the experience of using odevixibat – a selective inhibitor of the intestinal bile acid transporter (IBAT) – in this category of patients is described.

Keywords: cholestatic liver diseases, progressive familial intrahepatic cholestasis type 3, odevixibat, ileal bile acid transporter inhibitor, cholestatic pruritus, bile acids

For citation: Kirillova M. Yu., Shilova E. V., Gabrusskaya T. V., Ulanova N. B., Volkova N. L., Kilina S. G. Cholestatic liver diseases in children: experience with the use of a selective inhibitor of the bile acid transporter (IBAT). *Lechaschi Vrach*. 2026; 4 (29): 10-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.001>

Conflict of interests. Not declared.

Согласно литературным данным, наиболее распространенными специфическими этиологическими факторами холестаза у детей раннего возраста являются:

- атрезия внепеченочных желчных протоков (15,9-25,89%);
- инфекционный гепатит (11,47-30%);
- холестаз на фоне парентерального питания (5,6-6,44%);
- нарушения обмена веществ (4,37-13,9%);
- дефицит альфа-1-антитрипсина (4,14%);

- перинатальная гипоксия/ишемия (3,66%);
- метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – МАЖБ (3,2%).

Наиболее распространенной обнаруживаемой инфекцией является цитомегаловирус (31,51%), а наиболее распространенным метаболическим заболеванием – галактоземия (36,49%). Идиопатический неонатальный гепатит встречается в 25,8-26,0% случаев. Генетические диагнозы устанавливаются у 43,9% пациентов (наиболее частые из них – дефицит

цитрина, синдром Алажилля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, врожденный дефект синтеза желчных кислот – ЖК, болезнь Вильсона) [1-3].

В последние годы отмечается тенденция к росту числа детей старшего возраста с МАЖБ, гепатитом на фоне ревматологических заболеваний и сокращение больных цитомегаловирусным гепатитом и желчнокаменной болезнью. Такие патологические состояния, как лекарственное поражение печени, связанное с парентеральным питанием, злокачественные и доброкачественные образования этого органа, аутоиммунные и эндокринные (патология щитовидной железы) нарушения, сосудистые/ишемические заболевания печени, обнаруживаются с относительно стабильной тенденцией в последние 10 лет [2, 5-8].

До начала XXI века к наследственным заболеваниям, ассоциирующимся с нарушением оттока желчи из печени, относили прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) 1-3-го типов, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, синдром Алажилля, наследственные дефекты синтеза ЖК, муковисцидоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина и некоторые другие нарушения [9]. Благодаря развитию медицинской генетики и применению новейших молекулярно-генетических методов исследования в настоящее время насчитывается более 16 других генетических заболеваний, при которых может наблюдаться затяжное течение холестаза у новорожденных (например, синдром неонатального ихтиоза – склерозирующего холангита, NISCH, недостаточность виллина и др.) [10]. Так, например, на сегодняшний день в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) описано 13 подтипов ПСВХ, каждый из которых ассоциируется с разными генетическими дефектами и клиническими фенотипами, хорошо изучены лишь 7 подтипов [11].

ПСВХ представляет собой группу редких генетических заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванных дефектами генов, которые отвечают за экспрессию белка транспортных систем гепатоцитов, что приводит к нарушению экскреции ЖК и других компонентов желчи через канальцевую систему [11, 12]. Несмотря на определенные различия, все типы ПСВХ характеризуются едиными патофизиологическими механизмами и сходной клинической картиной. При всех типах заболевания в 10-20 раз повышается сывороточный уровень ЖК, что является причиной интенсивного зуда. Кардинальным диагностическим признаком большинства типов ПСВХ является отсутствие повышения γ -глутаминтранспептидазы (γ -ГГТ) при высоком уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) и ЖК.

ПСВХ-3, обусловленный дефектами гена ABCB4, занимает особое место: в отличие от ПСВХ-1 и ПСВХ-2, при нем наблюдается повышение γ -ГГТ, что имеет принципиальное дифференциально-диагностическое значение. К характерным признакам всех типов ПСВХ относятся гепатомегалия, стеаторея, геморрагический синдром, формирование фиброза печени с исходом в цирроз. Могут встречаться внепеченочные проявления, например, энтеропатия, панкреатическая недостаточность (при ПСВХ-1), холестериновые камни (ПСВХ-2 и 3), потеря слуха (ПСВХ-7 и 1), кардиомиопатия (ПСВХ-7), почечная дисфункция (ПСВХ-12 и 13), отмечаются высокие риски холангиокарциномы (при типах 2-4) [13].

Таким образом, холестаз является гетерогенным состоянием, вызванным различными этиологическими и патогенетиче-

скими механизмами, специфичными для каждой отдельной нозологической формы. Вместе с тем холестаз сопровождается рядом общих симптомов, таких как иктеричность кожи и склер, кожный зуд, ксантомы (доброкачественные образования на коже в виде желтоватых бляшек или узелков, состоящие из жировых отложений), стеаторея и задержка физического развития. Холестатический зуд является изнуряющим симптомом при холестатических заболеваниях печени, часто не поддающимся обычной терапии. Он может быть настолько выраженным и снижать качество жизни ребенка до такой степени, что становится основным (и единственным) показанием к трансплантации печени. Частота и тяжесть зуда зависят от причины холестаза. С особенно тяжелым зудом у детей, как правило, связаны синдром Алажилля и ПСВХ и реже – билиарная атрезия и склерозирующий холангит [14, 15].

Детям с хроническим холестазом широко назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в суточной дозе 10-20 мг/кг/сутки. Исторически она рассматривается как препарат первой линии. Эта гидрофильная третичная ЖК изменяет пул ЖК на более гидрофильный, тем самым уменьшая количество токсичных ЖК и увеличивая продукцию желчи [16]. Тем не менее ее эффективность при хронических холестатических заболеваниях у детей, в частности для уменьшения зуда при ПСВХ, низкая, а в ряде случаев дозозависимая [17, 18].

Другим препаратом, который назначается для терапии кожного зуда, является рифампицин, агонист PXR (рецептор прегнана X) и индуктор ферментов цитохрома P450 (в частности, CYP3A4). Он противодействует холестатическому зуду за счет усиления метаболизма веществ, вызывающих зуд, и выведению их гидроксиглированных форм через почки [19]. Препарат назначается в начальной дозе 5 мг/кг/сут в один или два приема. В зависимости от клинического ответа эта доза может быть увеличена поэтапно на 2-5 мг/кг/сут каждые 15 дней, максимум до 20 мг/кг/сут. При приеме рифампицина могут возникать такие побочные эффекты, как тошнота, снижение аппетита, риск развития гепатита, известна его нефротоксичность, что ограничивает применение препарата в педиатрической практике [20].

Холестирамин – препарат, связывающий ЖК, образует комплекс с ними и выводит его из организма, тем самым снижая обратный захват ЖК в дистальном отделе тонкой кишки. Назначается в дозе 240 мг/кг/сутки на 3 приема, максимум 8 г/сутки. Однако при приеме этого препарата может нарушиться всасывание жиров и жирорастворимых витаминов, дефициту которых подвержены дети с холестатическими заболеваниями печени [21]. Не всегда достигаемая эффективность и плохая переносимость (тошнота, запор, диарея, ацидоз) также ограничивают его применение в педиатрической практике [22, 23]. Следует отметить, что на сегодняшний день холестирамин не зарегистрирован в РФ.

Традиционное назначение антигистаминных препаратов для лечения холестатического зуда у детей не оправданно, поскольку они малоэффективны, не подходят для длительного приема и часто вызывают сонливость [20, 21]. К лекарственным средствам, модулирующим центральную передачу зуда, относят антагонисты опиоидных рецепторов, таких как налтрексон [24], который назначается в дозе 0,25-0,5 мг/кг/сут (максимум 50 мг/сутки). В настоящее время в литературе мало данных об использовании опиоидных антагонистов для лечения холестатического зуда у детей. Известно, что существует риск разви-

тия толерантности к препарату из-за постоянного воздействия опиоидных антагонистов, что приводит к снижению эффективности терапии, возникновению таких побочных эффектов, как тошнота, головокружение, приливы, сонливость и мышечные судороги, симптомы отмены опиоидов [25].

В эту же группу препаратов включены ингибиторы обратного захвата серотонина. Пилотное исследование показало, что у 50% детей с холестатическим кожным зудом, рефрактерным к лечению рифампицином в максимальной дозе, в первые три месяца лечения наблюдалось значительное улучшение [26]. Доза сертралина составляет 1 мг/кг в сутки (максимально 4 мг/кг/сут) в зависимости от клинического ответа. Препарат не рекомендуется при печеночной недостаточности, побочные эффекты могут включать возбуждение, кожные реакции и рвоту [20]. При неэффективности консервативной терапии для лечения кожного зуда используется хирургическое шунтирование желчевыводящих путей, направленное на снижение накопления ЖК в печени, а также ее трансплантация [27, 28].

Отсутствие эффективных, неинвазивных методов лечения холестатического зуда у детей послужило толчком для разработки новых фармакологических препаратов. Ингибирование кишечного транспортера ЖК — новая терапевтическая концепция для лечения холестатического зуда и прогрессирования холестатических заболеваний печени. Лекарственный препарат одевиксibat — это селективный, обратимый ингибитор натрий-зависимого переносчика желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), снижающий обратный захват ЖК в кишечнике при минимальном системном воздействии [29]. Одевиксibat впервые одобрен в США в 2021 году для лечения зуда при ПСВХ у пациентов в возрасте ≥ 3 месяцев и в Европейском Союзе и Великобритании для пациентов в возрасте ≥ 6 месяцев с ПСВХ [30]. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован в апреле 2025 года: ЛП-№(009762)-(РГ-РУ). В ходе многочисленных исследований было доказано, что одевиксibat снижает уровень ЖК и интенсивность зуда, а также улучшает качество сна у пациентов с ПСВХ и синдромом Алажилля [20, 27, 31]. Помимо снижения уровня ЖК в сыворотке крови, одевиксibat также способствовал улучшению функции печени и отдаленных результатов лечения пациентов. Было продемонстрировано, что пациенты, которые получали и отвечали на терапию препаратом одевиксibat, имели лучшую выживаемость нативной печени и меньший риск неблагоприятных событий, таких как хирургическая билиарная диверсия, трансплантация печени или смерть [32]. На фоне приема одевиксibата было отмечено увеличение скорости роста и прибавки в весе [33]. Было проведено многоцентровое проспективное исследование пациентов с ПСВХ, лечившихся одевиксibatом в течение 6 месяцев (рекомендуемая начальная доза составляет 40 мкг/кг/день, при необходимости доза может быть увеличена до 120 мкг/кг/день через 3 месяца). По результатам данной работы была отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата, отсутствие летальных исходов и серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом [34].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка М. впервые поступила в клинику Педиатрического медицинского университета в возрасте 1 год 6 месяцев с жалобами на недостаточные весоростовые прибавки, плохой

аппетит, увеличение размеров живота, склонность к запорам, кожный зуд, нарушение сна. Поступила в плановом порядке для верификации диагноза.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности (первая закончилась рождением здорового мальчика), протекавшей на фоне гестоза третьего триместра, анемии легкой степени тяжести, вторых срочных родов естественным путем, без осложнений. Период новорожденности — без особенностей. При рождении вес — 2790 г, длина тела — 49 см. Выписана на 4-е сутки жизни, вскармливание грудным молоком до четырех месяцев, далее переведена на молочную смесь. Наследственность и аллергоанамнез не отягощены.

Из анамнеза болезни: с трех месяцев жизни мама отмечает беспокойство ребенка, усиливающееся ночью, снижение аппетита, с 6 месяцев наблюдаются недостаточные весоростовые прибавки, далее в динамике — увеличение размера живота, появление кожного зуда. В 6 месяцев жизни на амбулаторном этапе было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), патологических изменений не выявлено, лабораторный скрининг не проводился. В один год жизни проведены плановые осмотры специалистами, выявлена задержка физического развития, гепатоспленомегалия, рекомендовано стационарное обследование в отделении гастроэнтерологического профиля.

Девочка госпитализирована в клинику ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. При объективном осмотре внешних аномалий развития не выявлено. Обращали на себя внимание выраженная задержка роста — 68 см (-4 сигмы), дефицит веса к росту составил 16% (7 кг), а также отставание в психомоторном развитии.

Кожные покровы смуглые, без высыпаний, с множественными эскориациями, иктеричности не отмечалось. Гепатоспленомегалия: печень +4 см, селезенка +2 см. Моча светлая. Стул плотный, окрашен, без патологических примесей. При лабораторном исследовании: клинический анализ крови в норме, в биохимическом анализе крови наблюдался синдром цитолиза в пределах трех норм: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 145 ед/л (норма — 0-55), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 220 ед/л (норма — 5-34), маркер холестаза — гамма-глутамил-трансфераза (ГГТП) — 172 ед/л (норма 3-22), общий билирубин за счет прямой фракции — 22 мкмоль/л (норма — 8-20), уровень ЖК в крови значимо повышен — 464,2 мкмоль/л (норма — менее 10), уровень ЩФ и холестерина в норме. Нарушений белково-синтетической функции печени не зафиксировано. Аммиак в крови — 19 мкмоль/л (в норме — до 65). Онкомаркеры (лактатдегидрогеназа, бета-хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин) — в норме.

Таким образом, у ребенка имел место холестатический гепатит с повышением ГГТП и ЖК, кожным зудом без нарушения функции печени. В ходе дальнейшего обследования исключались вирусные инфекции (течение герпес-вирусных инфекций методом иммуноферментного анализа крови и полимеразной цепной реакции со всех локусов, вирусные гепатиты В и С — отрицательно), целиакия (отрицательные антитела к тканевой трансглутаминазе, отсутствие атрофических изменений в двенадцатиперстной кишке), патология щитовидной железы (гормональный статус в норме),

альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (уровень альфа-1-антитрипсина в крови составил 1658 мг/л при норме 900-2000).

Проведена диагностика наследственных нарушений обмена веществ: моча на органические кислоты (незначительно повышен уровень ряда метаболитов, нехарактерных для конкретного заболевания); скрининг-тесты на лизосомные болезни накопления (определение активности лизосомных ферментов в капле высушенной крови: β -D-глюкозидаза, α -D-глюкозидаза, α -L-идуронидаза, сфингомиелиназа, галактоцереброзидаза, α -галактозидаза — болезни Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Ниманна — Пика типов А/В, мукополисахаридоз 1-го типа) — патологических изменений не выявлено; определен спектр аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови, данных за аминокислотопатию, органические ацидемии, дефекты β -окисления ЖК не получено.

В ходе госпитализации проведено инструментальное обследование. По результатам УЗИ ОБП выявлена гепатоспленомегалия, почки и мочевого пузыря — без патологии. УЗ-данных за патологию сердца не получено. Проведена магнитно-резонансная томография ОБП с холангиопанкреатографией (с контрастированием): признаки гепатоспленомегалии и увеличенного в размерах желчного пузыря, данных за дефекты наполнения холедоха, наличие участков сужения/расширения внутрипеченочных желчных протоков нет.

Таким образом, исключены аномалии развития желчевыводящих путей, не получено данных за наличие объемных образований. Для уточнения генеза поражения печени, оценки степени фиброза и активности воспаления была проведена пункционная биопсия печени.

Гистологическое заключение: умеренно выраженный перипортальный склероз, склероз портальных трактов с образованием перипортальных и перипортальных септ и умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов (2-3 в поле зрения). Часть гепатоцитов с мелкой и более крупной вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы, некоторые безъядерные, гликоген распределен неравномерно. Ядра отдельных гепатоцитов с маргинацией хроматина. Часть ядер гиперхромные, другие светлые, матовые. Определяется повреждение терминационных пластинок. Отмечаются немногочисленные ступенчатые некрозы. В составе портальных трактов — единичные обычного вида желчевыводящие протоки и многочисленные эктазированные кровеносные сосуды неправильной формы. Протоковый, капиллярный и внутриклеточный холестаз не определяется.

Заключение: хронический активный гепатит, гистологическая активность по классификации METAVIR может соответствовать 2-й стадии, стадия фиброза — 3. Морфологическая картина без признаков, типичных для конкретных заболеваний, сопровождающихся поражением печени. Для исключения портальной гипертензии была проведена эзофагогастродуоденоскопия, выявлен эзофагеальный варикоз 1-й степени без маркеров, единичная эрозия в нижней трети пищевода. Осмотрена сосудистым хирургом, показаний к хирургическому лечению (лигированию вен пищевода) в настоящее время нет. Клинико-лабораторная картина заболевания, включающая холестатический гепатит с повышением уровня ГГТП и ЖК в крови, задержку роста и психомоторного развития, гепатоспленомегалию, умеренный кожный зуд, позволила с большой долей вероятности заподозрить моногенное заболевание печени.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» по программе «Холестазы» методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 проведен анализ 52 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза. В 21-м экзоне гена *ABCB4* выявлена нуклеотидная замена с.2534G>T.p.(Gly845Val) в гомозиготном состоянии, данный вариант описан в ClinVar как вариант неопределенного значения. Патогенные варианты в гене *ABCB4* приводят к развитию ПСВХ 3-го типа (OMIM 602347), тип наследования аутосомно-рецессивный. Дефекты *ABCB4*, кодирующего многолекарственный устойчивый белок 3 (MDR3), ухудшают секрецию желчных фосфолипидов. Далее с целью верификации проведено дополнительное исследование «Трио по Сенгеру» (пробанд + родители), где у отца и матери в 21-м экзоне гена *ABCB4* выявлена нуклеотидная замена с.2534G>T.p.(Gly845Val) в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, на основании клинической картины и данных обследования установлен диагноз ПСВХ-3. Для нутритивной поддержки была назначена дотация смесью с высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов, проведена коррекция жирорастворимых витаминов по дефицитам, в качестве препарата выбора для коррекции холестатического зуда была назначена УДХК в дозе 20 мг/кг/сутки, с некоторым положительным эффектом. Проводилось динамическое наблюдение на амбулаторном этапе. Сохранялись задержка роста и дефицит веса, беспокоил кожный зуд без нарастания в динамике. Лабораторно синдром цитолиза в пределах трех норм, повышенный уровень ГГТП и ЖК в диапазоне, выявленном при первичной диагностике. Клинический анализ крови, коагулограмма, протеинограмма в норме. Девочка поставлена на учет в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, показаний к трансплантации печени в настоящее время нет.

В связи с появлением новых терапевтических возможностей (препарат одевиксibat — селективный ингибитор транспортера ЖК в подвздошной кишке, ПАТ) в возрасте трех лет в отношении пациентки проведен федеральный консилиум. Учитывая ранее установленный диагноз ПСВХ-3, наличие кожного зуда, повышение ЖК более 400 мкмоль/л (норма — менее 10), был назначен препарат одевиксibat в стартовой дозе 40 мкг/кг/сутки ежедневно, что при массе тела ребенка 10 кг соответствует 400 мкг/сутки. На фоне патогенетической терапии в течение 6 месяцев отмечается небольшая тенденция к увеличению темпов ростовых прибавок (рост — 94 см, -1,6 сигмы), прибавка в весе +1,4 кг (сохраняется дефицит веса 19%), отсутствует кожный зуд, стул стал мягче, 1-2 раза в день, сохраняется гепатоспленомегалия без отрицательной динамики, лабораторно — положительная динамика в виде снижения синдрома цитолиза в пределах одной нормы (АЛТ — 98 ед/л, АСТ — 88 ед/л), уровень ГГТП — 81 ед/л, уровень ЖК в крови составил 49 мкмоль/л. Таким образом, период наблюдения в течение 6 месяцев продемонстрировал хорошую переносимость препарата и его эффективность. Ребенку показано продолжение терапии одевиксibatом в прежней дозе 40 мкг/кг/сутки под динамическим клинико-лабораторным контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения одевиксibата у пациентки с ПСВХ-3 в течение 6 месяцев продемонстрировал клинически значимое сни-

жение уровня ЖК, полное купирование холестатического зуда, положительную динамику физического развития и благоприятный профиль безопасности. Полученные данные согласуются с результатами международных исследований и свидетельствуют о перспективности включения одевиксбата в терапевтический алгоритм ведения детей с ПСВХ в российской клинической практике. Необходимо дальнейшее накопление данных о долгосрочной эффективности препарата, его влиянии на выживаемость нативной печени и прогрессирование фиброза. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

- Gottesman L. E., Del Vecchio Mio T., Aronoff S. C. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*. 2015; 15: 192. DOI: 10.1186/s12887-015-0503-5.
- Chen F., Huang Y., Huang Z., Fang F., Zhou H., Shu S. The epidemiological characteristics of liver disease in hospitalized children: a 10-year single-center retrospective study. *Frontiers in Pediatrics*. 2024; 12: 1344714. DOI: 10.3389/fped.2024.1344714.
- Fan Y., Yu C., Lu C., Peng K., Zhao H., Chen C. Clinical and Genetic Features of Hereditary Liver Diseases in Children in China. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9: 631620. DOI: 10.3389/fped.2021.631620.
- Gonzalez H. K., Gordon S. K. Hepatic Manifestations of Systemic Diseases. *Medical Clinics of North America*. 2023; 107 (3): 465-489. DOI: 10.1016/j.mena.2023.01.008.
- Sze Y. K., Dhawan A., Taylor R. M., Bansal S., Mieli-Vergani G., Rela M., et al. Liver Transplantation in Children with Metabolic Liver Diseases: The Royal College Hospital Experience. *Transplantation*. 2009; 87 (1): 87-93. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bc0c4.
- Davit-Spraul A., Gonzales E., Baussan C., Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2009; 4: 1. DOI: 10.1186/1750-1172-4-1.
- Van Wessel D. B. E., Thompson R. J., Gonzales E., et al. Genotype correlates with disease severity in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and 2. *Hepatology*. 2020; 73 (1): 84-98. DOI: 10.1002/hep.31095.
- Van Wessel D. B. E., Koot B. G. P., Kamath B. M., et al. Native liver survival in progressive familial intrahepatic cholestasis: lessons from a large international cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 84-92. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019.
- Тихонов И. Н., Жаркова М. С., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Некрасова Т. П., Шентулина А. Ф., Ивашкин В. Т. Рецидивирующий холестаз у пациента 16 лет. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (4): 103-115. Tikhonov I. N., Zharkova M. S., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Nekrasova T. P., Sheptulina A. F., Ivashkin V. T. Recurrent Cholestasis in a 16-Year-Old Patient. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (4): 103-115. (In Russ.)
- Uchida H., Tiao G. M., Shivakumar P., Wong K. K. Y., Asai A., Amano H. Editorial: Infants with cholestasis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023; 11: 1175231. DOI: 10.3389/fped.2023.1175231.
- Hassan S., Hertel P. Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022; 26: 371-390.
- Thompson R. J., Arnell H., Artan R., Baumann U., Calvo P. L., Chubkovski P., et al. Treatment with odevixibat for progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7 (9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
- Гудков Р. А., Дмитриев А. В., Федина Н. В., Петрова В. И. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз у детей. *Вестник Авиценны*. 2025; 27 (1): 143-154. DOI: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154. Gudkov R. A., Dmitriev A. V., Fedina N. V., Petrova V. I. Progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *Vestnik Avitsenny*. 2025; 27 (1): 143-154. DOI: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154. (In Russ.)
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 2009; 51 (2): 237-267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- Tajiri K., Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23 (19): 3418-3426. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
- Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012; 36 (Suppl 1): S3-S12. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3.
- Davit-Spraul A., Fabre M., Branchereau S., et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010; 51 (5): 1645-1655. DOI: 10.1002/hep.23539.
- Willot S., Uhlen S., Michaud L., Briand G., Bonneville M., Sfeir R., Gottrand F. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics*. 2008; 122 (6): e1236-e1241. DOI: 10.1542/peds.2008-0986.
- Wietholtz H., Marschall H. U., Sjövall J., Matern S. Stimulation of bile acid 6-alpha-hydroxylation by rifampin. *Journal of Hepatology*. 1996; 24 (6): 713-718.
- Does A. V., Levy C., Yosipovitch G. Cholestatic itch: our current understanding of pathophysiology and treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022; 23: 647-659. DOI: 10.1007/s40257-022-00710-2.
- Düll M. M., Kremer A. E. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. *Current Hepatology Reports*. 2020; 19: 86-95. DOI: 10.1007/s11901-020-00517-x.
- Kronsten V., Fitzpatrick E., Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 57 (2): 149-154. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318297e384.
- Kuiper E. M., van Erpecum K. J., Beuers U., Hansen B. E., et al. The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1334-1340. DOI: 10.1002/hep.23821.
- Bergasa N. V. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists: relevant after all these years. *Medical Hypotheses*. 2018; 110: 86-89. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.11.002.
- Patel S. P., Vasavda K., Ho B., Meisoon J., Dong S., Kwatra S. G. Cholestatic pruritus: New mechanisms and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81: 1371-1378. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.035.
- Browning J., Combes B., Mayo M. J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2003; 98 (12): 2736-2741. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x.
- Kamath B. M., Stein P., Howen R. H., Verkade H. J. The potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver International*. 2020; 40: 1812-1822. DOI: 10.1111/liv.14553.
- Van der Wurth V. L., Howen R. H., van de Graaf S. F. Current and Future Therapies for Hereditary Cholestatic Liver Diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23: 763-775. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.763.
- Verkade H. J., Loomes K. M., Stoll J. M., Gu T., Loizides A., Maucksch C. Efficacy and safety of odevixibat in a subgroup of adult patients with progressive

- familial intrahepatic cholestasis in the PEDFIC 2 study. *Journal of Hepatology*. 2024; 80: S715-S716.
30. Dicks E. Odevixibat: first approval. *Drugs*. 2021; 81 (15): 1781-1786. DOI: 10.1007/s40265-021-01594-y. Erratum in: *Drugs*. 2021; 81 (15): 1815. DOI: 10.1007/s40265-021-01608-9.
31. Thompson R. J., Arnel L. H., Artan R., et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7 (9): 830-842. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00093-0.
32. Thompson R. J., Arnell H., Artan R., et al. Odevixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis: efficacy and safety in the PEDFIC 2 trial [abstract]. In: *The Liver Meeting 2022, American Association for the Study of Liver Diseases*; 2022 Nov 4-8; Washington, DC. Alexandria: AASLD; 2022. p. A5.
33. Thompson R. J., Durmaz Ö., Grammatikopoulos T., Di Giorgio A., Ni Q., Stein P., et al. Long-term efficacy and safety of odevixibat in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: results of \geq 96 weeks of treatment [abstract]. *Frontline Gastroenterology*. 2023; 14 (Suppl 1): A6-A7.
34. Di Giorgio A., Schiveres M., Fuoti M., Calvo P., Cananzi M., Leo A., et al. Real-life experience of using odevixibat in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *JHEP Reports*. 2024; 7 (4): 101309. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101309.

Сведения об авторах:

Кириллова Мария Юрьевна, к.м.н., педиатр, ассистент кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; tipikinamy@yandex.ru

Шилова Елена Вадимовна, педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; komarova_lena@mail.ru

Габрусская Татьяна Викторовна, к.м.н., педиатр, доцент кафедры детских болезней имени И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; tatyanagabrusskaya@yandex.ru

Уланова Наталья Борисовна, педиатр, гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; natulan@inbox.ru

Волкова Наталья Леонидовна, педиатр, ассистент кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, эндоскопист, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; volkovanatalia.dr@yandex.ru
Килина Софья Геннадьевна, педиатр кафедры детских болезней имени профессора И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; sofiakilina-ivanova@yandex.ru

Information about the authors:

Maria Yu. Kirillova, *Cand. of Sci. (Med.)*, Pediatrician, Assistant of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; tipikinamy@yandex.ru

Elena V. Shilova, *Pediatrician*, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; komarova_lena@mail.ru

Tatyana V. Gabrusskaya, *Cand. of Sci. (Med.)*, Pediatrician, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; tatyanagabrusskaya@yandex.ru

Natalya B. Ulanova, *Pediatrician*, Gastroenterologist, Head of the Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; natulan@inbox.ru

Natalya L. Volkova, *Pediatrician*, Assistant of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist, Endoscopist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; volkovanatalia.dr@yandex.ru

Sofia G. Kilina, *Pediatrician* of the Department of Pediatric Diseases named after Professor I. M. Vorontsov at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Gastroenterologist of Gastroenterology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; sofiakilina-ivanova@yandex.ru

Поступила/Received 08.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 10.03.2026

Принята в печать/Accepted 12.03.2026