

Мараликсibat — альтернатива трансплантации печени у детей с синдромом Алажилия

А.В. Дегтярева^{1,2}, Е.И. Савельева², Е.А. Филиппова^{1,3}, А.А. Докшукина¹, М.Х. Исаева¹, В.В. Зубков¹, М.Б. Албегова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Maralixibat is an alternative to liver transplantation in children with Alagille syndrome

A.V. Degtyareva^{1,2}, E.I. Savelyeva², E.A. Filippova^{1,3}, A.A. Dokshukina¹, M.Kh. Isaeva¹, V.V. Zubkov¹, M.B. Albegova¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Синдром Алажилия — генетическое мультисистемное заболевание, при котором одним из ключевых симптомов, значительно ухудшающих качество жизни, является холестатический кожный зуд. До недавнего времени единственным методом лечения была трансплантация печени. В 2021 г. в США был одобрен и зарегистрирован новый препарат Мараликсibat (Maralixibat). В статье представлен первый опыт использования этого препарата в России. За 7 мес применения препарата у пациента купировался кожный зуд, значительно снизился уровень желчных кислот в крови и существенно улучшились показатели физического развития. Наш первый опыт использования препарата мараликсibat в России, а также данные литературы свидетельствуют о значительном улучшении качества жизни пациентов, получающих мараликсibat, и позволяют рассматривать его в качестве альтернативы трансплантации печени.

Ключевые слова: дети, синдром Алажилия, Мараликсibat, кожный зуд, холестаз, заболевание печени.

Для цитирования: Дегтярева А.В., Савельева Е.И., Филиппова Е.А., Докшукина А.А., Исаева М.Х., Зубков В.В., Албегова М.Б. Мараликсibat — альтернатива трансплантации печени у детей с синдромом Алажилия. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 123–130. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–123–130

Alagille syndrome is a genetic multisystem disease in which one of the key symptoms that significantly impairs quality of life is cholestatic pruritus. Until recently the only treatment opportunity was liver transplantation. In 2021 the new drug maralixibat (Maralixibat) was approved and registered in the United States. This article presents the first experience of using this medication in Russia. The patient stopped itching, significantly reduced the serum bile acids and also improved physical development within 7 months of therapy. Our first experience of using maralixibat in Russia, as well as the available literature data indicates a significant improvement in the quality of life of patients and allows us to consider this drug as an alternative to liver transplantation.

Key word: Children, Alagille syndrome, maralixibat, itch, cholestasis, liver diseases.

For citation: Degtyareva A.V., Savelyeva E.I., Filippova E.A., Dokshukina A.A., Isaeva M.Kh., Zubkov V.V., Albegova M.B. Maralixibat is an alternative to liver transplantation in children with Alagille syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(6): 123–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–123–130

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000–0003–0822–751X e-mail: annadim@yahoo.com

Филиппова Елена Александровна — к.м.н., зав. отделом ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова; доц. кафедры лучевой диагностики детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–4964–1736

Докшукина Алина Алексеевна — врач-неонатолог, науч. сотр. консультативного педиатрического отделения отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова,

ORCID: 0000–0002–4424–0271

Исаева Медан Хасановна — асп. отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000–0002–4515–6389

Зубков Виктор Васильевич — д.м.н., проф., дир. Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000–0001–8366–5208

Албегова Марина Бечербиевна — к.м.н., зав. консультативным педиатрическим отделением отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000–0001–7833–7648

117513 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 Б

Савельева Екатерина Игоревна — студентка VI курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000–0002–8264–3194

119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия, синдром гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, синдром Уотсона—Миллера; OMIM 118450) — генетическое мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. По разным оценкам, его распространенность варьирует от 1:30 тыс. до 1:100 тыс. [1, 2]. В 94–96% случаев заболевание вызвано мутациями в гене *JAG1*, около 2% приходится на мутации в гене *NOTCH2*. Кроме того, имеются микроделеции на коротком плече хромосомы 20, включающие ген *JAG1* (20p12.2 microdeletion) [1, 3, 4]. Основные клинические симптомы выявляются нарушениями следующих органов и систем: печень, зрительный анализатор, сердце, опорно-двигательный аппарат, а также особенности строения лицевого отдела черепа. В последние годы клинические критерии синдрома Алажилля расширены и включают аномалии сосудов и изменения почек [5].

Клинические проявления синдрома Алажилля вариabельны и могут значительно различаться даже у пациентов одной семьи: от субклинических форм с незначительными изменениями в лабораторных показателях до тяжелых форм, ассоциированных с билиарным циррозом, критическим пороком сердца, почечной недостаточностью и тяжелым нарушением гемостаза [6]. Наиболее распространенным проявлением служит синдром холестаза, который встречается у 89–100% пациентов, дебютирует в первые 3 мес жизни, чаще в неонатальном периоде. Типичным признаком холестаза при синдроме Алажилля служит кожный зуд, как правило, плохо поддающийся лечению и значительно нарушающий качество жизни. Зуд беспокоит пациентов не только в период бодрствования, но и во время сна. В целях оценки его интенсивности разработаны шкалы ItchRO (Pt) для пациентов и ItchRO (Obs) для врачей [7]. Оценку проводят 2 раза в сутки, так как интенсивность зуда может меняться в течение дня. ItchRO включает один элемент для оценки тяжести зуда по шкале от 0, где 0 для шкалы ItchRO (Pt) — я не чувствовал зуда, и для шкалы ItchRO (Obs) — зуд не был отмечен, до 4, где 4 по шкале ItchRO (Pt) — я чувствовал очень сильный зуд, в шкале ItchRO (Obs) — замечен сильный зуд [7]. При данном заболевании выявляются гиперхолестеринемия и дислипидемия, что приводит к образованию ксантом (на сгибательной поверхности пальцев, ладонных сгибах, задней поверхности шеи, подколенных ямках, ягодицах и паховых складках) у отдельных пациентов. Ксантомы чаще появляются после 1 года жизни при холестеринемии более 13 ммоль/л, что свидетельствует о тяжести процесса и длительности холестаза. Недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Мальабсорбция ведет к задержке развития и медлен-

ному росту в 50–90% случаев [4]. У больных часто возникают нарушения метаболизма костной ткани с остеопорозом и патологическими переломами (особенно бедренной кости), которые встречаются чаще по сравнению с другими заболеваниями печени.

Диагностически значимым считается выявление как минимум 3 из 7 основных клинических проявлений: синдром холестаза; порок сердца (стеноз легочной артерии и др.); лицевой дисморфизм; офтальмологическая патология (задний эмбриотаксон и др.); патология костной системы (позвонки в виде «крыльев бабочки» и др.); патология почек и сосудистые аномалии. Диагноз подтверждается на основании результатов молекулярно-генетического исследования [4, 8, 9].

Терапия синдрома Алажилля включает лечебное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов, белка и калорий, урсодезоксихолевую кислоту, высокие дозы жирорастворимых витаминов, микроэлементы. Для коррекции кожного зуда применяют холестирамин, колесевелам, рифампицин, ондансетрон и налтрексон. Иногда требуется комбинированное использование указанных препаратов с целью снижения концентрации желчных кислот в крови. При неэффективности консервативной терапии, прогрессировании кожного зуда и других осложнений длительно сохраняющегося холестаза единственным радикальным методом лечения остается трансплантация печени [4, 10].

В трансплантации печени нуждаются большинство пациентов с синдромом Алажилля. Выживаемость пациентов с нативной печенью при этом заболевании составляет 51 и 38% в возрасте 10 и 20 лет соответственно [1, 4]. При этом выживаемость детей с синдромом Алажилля после трансплантации печени ниже, чем при других заболеваниях, варьирует от 57 до 83% в течение 1 года, что связано с наличием сопутствующих аномалий сердца, почек и сосудов [11–14]. По данным В.М. Kamath и соавт. [13], выживаемость в течение года после трансплантации печени составляет 87% у детей с синдромом Алажилля по сравнению с 96% у пациентов с билиарной атрезией.

Новыми препаратами для лечения пациентов с синдромом Алажилля стали ингибиторы апикального натрийзависимого переносчика желчных кислот, известные также как ингибиторы транспортера желчных кислот подвздошной кишки (ASBT) [15]. Они способствуют прерыванию энтерогепатической циркуляции желчных кислот в энтероцитах подвздошной кишки (рис. 1). К таким препаратам относятся Мараликсibat и Оdevиксibat. Эти препараты показали положительный эффект при лечении холестатического кожного зуда при заболеваниях печени у детей [15–17]. Анализ исходов применения Мараликсибата продемонстрировал значительное повышение 6-летней выживаемости ($p < 0,0001$; относительный риск — ОР 0,305; 95% доверительный интервал — ДИ 0,189–0,491). Кроме того, результаты

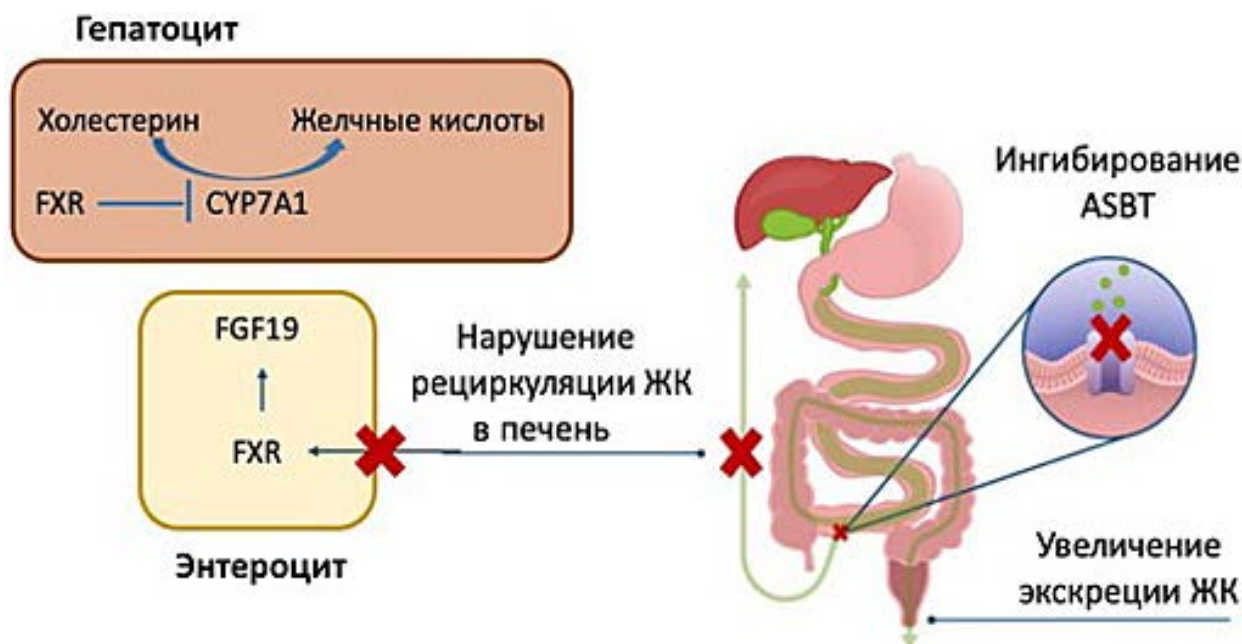


Рис. 1. Влияние ингибитора транспортера желчных кислот подвздошной кишки на циркуляцию желчных кислот. CYP7A1 — холестерин 7 альфа-гидроксилаза; FXR — фанезоидный X-рецептор; FGF19 — фактор роста фибробластов; ЖК — желчные кислоты; ASBT — ингибитор транспортера желчных кислот подвздошной кишки [16].

Fig. 1. The effect of the inhibitor of the bile acid transporter of the ileum on the circulation of bile acids.

CYP7A1 — cholesterol 7 alpha-hydroxylase; FXR — farnesoid X-receptor; FGF19 — fibroblast growth factor; ASBT — inhibition of the apical sodium-dependent bile acid transporter.

показали статистически значимое повышение выживаемости без трансплантации ($p < 0,0001$; ОР 0,332; 95% ДИ 0,197–0,559). Данное исследование иллюстрирует возможность Мараликсибата оказывать долгосрочный и стойкий эффект у пациентов с синдромом Алажилля [18].

Наиболее распространенные побочные эффекты — диспепсические явления (боль в животе, диарея, рвота), лихорадка, инфекции (назофарингит, отит), головная боль, кашель, изменение лабораторных маркеров функции печени [17]. Однако в проведенных исследованиях указанные состояния в большинстве случаев самопроизвольно купировались и не служили причиной для прекращения терапии [17].

В настоящее время препараты данной группы не зарегистрированы в Российской Федерации, но прошли регистрацию в некоторых зарубежных странах, например США. С января 2022 г. препарат назначен двум российским детям с синдромом Алажилля на основании федерального консилиума, приобретен за счет средств благотворительных фондов, а в дальнейшем включен в перечень лекарственных препаратов,купаемых фондом «Круг добра». Представляем клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденным синдромом Алажилля, которому проводится терапия Мараликсibatом не по показаниям (off-label) с положительным эффектом.

Клиническое наблюдение. Ребенок с генетически подтвержденным синдромом Алажилля находился под динамическим наблюдением в отделе педиатрии

института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. Комплексное обследование проводилось до начала лечения и спустя 1, 2, 4 и 7 мес на фоне терапии к моменту написания настоящей статьи и включало оценку антропометрических показателей, лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимические маркеры холестаза, синдрома цитолиза, показатели синтетической функции печени и функционального состояния почек), а также маркеры нутритивного статуса и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Родители ребенка заполняли дневник, включающий оценку интенсивности кожного зуда. Препарат назначен на основании врачебного консилиума, после подписания информированного согласия родителями.

Мальчик И. родился у женщины 31 года с отягощенным соматическим анамнезом (аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз). Данная беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения и протекала на фоне гестационного сахарного диабета (ГСД). Роды первые, срочные, на 41–42-й неделе гестации. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела 3310 г, длина тела 54 см. С рождения у ребенка отмечалась гипербилирубинемия (билирубин пуповинной крови 60,5 мкмоль/л), по поводу которой проводилась фототерапия. При динамическом наблюдении через 18 ч прирост

билирубина составил 1,5 мкмоль/л, в связи с чем фототерапия была завершена. С 3-х суток жизни отмечалось увеличение уровня общего билирубина за счет прямой фракции (общий билирубин 204 мкмоль/л, прямой билирубин 67 мкмоль/л), с 4-х суток назначена желчегонная терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты из расчета 30 мг/кг/сут. При лабораторном обследовании синдром цитолиза не выявлен, другие биохимические показатели крови не исследовались. По данным эхокардиографии и компьютерной томографии органов грудной клетки у ребенка выявлен сложный комбинированный порок сердца, связанный с гипоплазией правых отделов: гипоплазия трикуспидального клапана, правого желудочка, ствола, ветвей и клапана легочной артерии. Кроме того, выявлен дефект межпредсердной перегородки, гипертрофическая кардиомиопатия, расширение полых вен, гипоплазия легочных вен, вариант впадения безымянной вены в непарные вены справа позади аорты. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек у ребенка наблюдалось нарушение реологии желчи, а также удвоение чашечно-лоханочной системы справа и диффузные изменения почек. Были исключены вирусные гепатиты В и С. В возрасте 8 сут жизни у пациента отмечались гемостазиологические нарушения в виде гипокоагуляции (протромбиновый индекс 6%, международной нормализованное отношение 10,6, активированное частичное тромбопластиновое время 1,82 с). В связи с риском развития кровотечений проводилась трансфузия свежзамороженной плазмы и введение препаратов витамина К с положительным эффектом. Установлен диагноз врожденного гепатита неясной этиологии.

При обследовании в возрасте 1 мес отмечалась иктеричность кожных покровов, увеличение размеров печени до 3–3,5 см, эпизоды ахолии стула, при лабораторном обследовании сохранялся синдром холестаза: общий билирубин 128 мкмоль/л, прямой билирубин 77 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 656 ед/л (норма до 340 ед/л), гамма-глутамилтранспептидаза до 1198 ед/л (норма до 60 ед/л), умеренный синдром цитолиза — аспартатаминотрансфераза 201 ед/л (норма до 40 ед/л), аланинаминотрансфераза 149 ед/л (норма до 40 ед/л). Несмотря на проводимую желчегонную терапию, синдром холестаза сохранялся. В возрасте 3,5 мес у ребенка появился кожный зуд. Пациенту проведено рентгенологическое исследование позвоночника в прямой проекции и выявлено расщепление тела позвонка Th₆ в виде крыльев бабочки. При осмотре отмечался лицевой дисморфизм: выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, острый подбородок, седловидный нос. Учитывая данные лабораторного обследования (синдром холестаза, синдром цитолиза, витамин К-зависимая коагулопатия), инструментального обследования (комбинированный порок сердца, расщепление тела

позвонка), физического обследования (гепатомегалия, иктеричность кожных покровов, особенности лицевого фенотипа), в возрасте 3 мес у ребенка предположен синдром Алажилля. При молекулярно-генетическом исследовании выявлен патогенный вариант в экзоне 2 гена *JAG1* с.226A>T, что позволило подтвердить диагноз. Назначена терапия, включающая лечебное питание, жирорастворимые витамины и урсодезоксихолевую кислоту. С 8 мес проводится лечение кожного зуда препаратами холестирамина и рифампицина без существенного эффекта.

При осмотре в возрасте 2 лет 9 мес масса тела мальчика 9,9 кг (P<3), рост 84 см (P<3), индекс массы тела 14,3; отмечался выраженный кожный зуд, при оценке по шкале зуд соответствовал 4 баллам, на коже определялись множественные ссадины, жалобы на нарушение сна (трудности с засыпанием и пробуждения от 2 до 4 раза за ночь), выраженную раздражительность и беспокойство, а также сниженный аппетит. Размеры печени увеличены (+3 см, +2,5–3 см, в/3). Стул 2 раза в день, окрашенный. При обследовании сохранялся синдром холестаза, отмечалось повышение уровня желчных кислот в крови до 273,1 мкмоль/л (более чем в 27 раз), гамма-глутамилтранспептидазы до 210,6 ед/л (норма до 50 ед/л), синдром цитолиза — повышение активности аспартатаминотрансферазы до 149 ед/л (норма до 40 ед/л), аланинаминотрансферазы до 240 ед/л (норма до 40 ед/л), показатели синтетической функции печени были в норме. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечались неспецифические изменения в виде умеренной гепатомегалии и повышения эхогенности печени. По другим органам и системам у ребенка сохранялись признаки недостаточности кровообращения I степени, функциональное состояние мочевыделительной системы оставалось в норме.

С учетом генетически подтвержденного синдрома Алажилля и наличия у ребенка интенсивного кожного зуда, существенным образом нарушающего качество его жизни, на основании медицинского консилиума было принято решение о проведении лечения ингибитором апикального натрийзависимого переносчика желчных кислот Мараликсibatом off-label в стандартной дозе 0,38 мг/кг/сут. Холестирамин, который ребенок получал для коррекции кожного зуда, был отменен, терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты была продолжена с последующей отменой через 2 нед. Продолжена терапия жирорастворимыми витаминами под контролем их уровня в крови.

Уже через 1 нед от начала лечения мама пациента отметила значительное снижение интенсивности кожного зуда, ребенок перестал просыпаться ночью, уменьшились расчесы и ссадины на коже. При контрольном обследовании через 1 мес от начала терапии препаратом Мараликсibat в возрасте 2 лет 10 мес улучшились показатели физического развития

(см. таблицу; рис. 2, 3), улучшился аппетит, уменьшились проявления кожного зуда (по шкале оценки зуда 0–1 балл), размеры печени уменьшились (+0,5 см, +0,5 см, верхняя/3), при лабораторном обследовании отмечалось значительное снижение уровня желчных кислот (с 273,1 до 73,3 мкмоль/л; см. рис. 2). Однако выявлено увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы до 829 ед/л. Данные изменения, вероятно, были связаны с отменой урсодезоксихолевой кислоты. При повторном обследовании через 2 мес от начала терапии отмечался дальнейший рост активности гамма-глутамилтранспептидазы до 1134,7 ед/л (см. рис. 2; см. таблицу), в связи с чем принято решение о возобновлении терапии урсодезоксихолевой кислотой в дозе 20 мг/кг/сут. В дальнейшем отмечалась положительная динамика состояния в виде снижения интенсивности кожного зуда, уровня желчных кислот в крови, нормализации размеров печени и улучшения показателей физического развития. Отмечалось также снижение содержания гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и холестерина в крови (см. таблицу; см. рис. 2, 3). На протяжении всего периода наблюдения показатели синтетической функции печени (уровень альбумина, холинэстеразы, фибриногена, протромбиновый индекс, международное нормализованное

отношение и др.) у ребенка были в пределах нормы, побочных эффектов не выявлено.

Обсуждение

Мараликсибат — ингибитор апикального натрийзависимого переносчика желчных кислот (ASBT), который прерывает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и тем самым уменьшает их концентрацию в крови, снижая интенсивность кожного зуда и улучшая качество жизни пациента. В нашем наблюдении получен клинически значимый эффект уже через 1 мес от начала лечения. Оценка по шкале ItchRO (Obs) до лечения составляла 4 балла, а через 1 мес от начала терапии уже 0–1 балл. В исследовании, проведенном E. Gonzales и соавт. [16], через 18 нед от начала терапии Мараликсибатом утренний зуд у пациентов уменьшился на 1,7 балла, а спустя 48 нед лечения интенсивность утреннего зуда снизилась на 1,6 балла от первоначального. Важно отметить, что период рандомизации проводился с 19 по 22-ю неделю исследования (13 участников получали препарат, 16 — плацебо). В группе плацебо отмечалось статистически значимое усиление кожного зуда по сравнению с исходным уровнем: по шкале ItchRO (Obs) +0,2 ($p<0,0001$). В данном исследовании 90% (28/31) участников получали урсодезоксихолевую кислоту ($n=25$) и/или рифам-

Таблица. Динамика состояния пациента до и на фоне терапии Мараликсибатом

Table. Dynamics of the patient's condition before and against the background of Maralixibate therapy

Возраст	2 года 9 мес	2 года 10 мес	2 года 11 мес	3 года 1 мес	3 года 4 мес
Период исследования	До лечения	1 мес	2 мес	4 мес	7 мес
Расчесы, ссадины	+++++	+	—	—	—
Масса тела, кг (SDS)	9,9 (–2,41)	10,3 (–2,19)	10,6 (–2,09)	10,9 (–2,11)	11,7 (–2,2)
Рост, см (SDS)	84 (–2,6)	86 (–2,28)	87,5 (–2,06)	90,5 (–1,71)	92 (–1,64)
Индекс массы тела (SDS)	14,3	14,2	14,1	13,6	13,8
Размеры печени, см	+(2,5–3)	+0,5	У края реберной дуги	У края реберной дуги	У края реберной дуги
Кожный зуд, баллы	4	0–1	0	0	0
Билирубин общий, мкмоль/л (норма 3,4–21 мкмоль/л)	27,4	27,9	24,7	24,9	32,6
Билирубин прямой, мкмоль/л (норма 0–5,5 мкмоль/л)	12,6	22,9	19,6	16,1	12,9
АлАТ, ед/л (норма до 40 ед/л)	240	193,2	294	235,8	252
АсАТ, ед/л (норма до 40 ед/л)	149	97,4	164,9	151,9	163
ЩФ ед/л (норма до 369 ед/л)	923	833,1	838,6	1093,8	774
Желчные кислоты мкмоль/л (норма до 10 мкмоль/л)	273,1	73,3	48,9	45,8	37
ГГТ, ед/л (норма 9–64 ед/л)	210,6	829	1134,7	851,2	484,5
Холестерин, ммоль/л (норма 3,1–5,2 ммоль/л)	9,3	8,5	8,2	7,4	5,1
Мараликсибат	—	+	+	+	+
Урсофальк	+	—	—	+	+

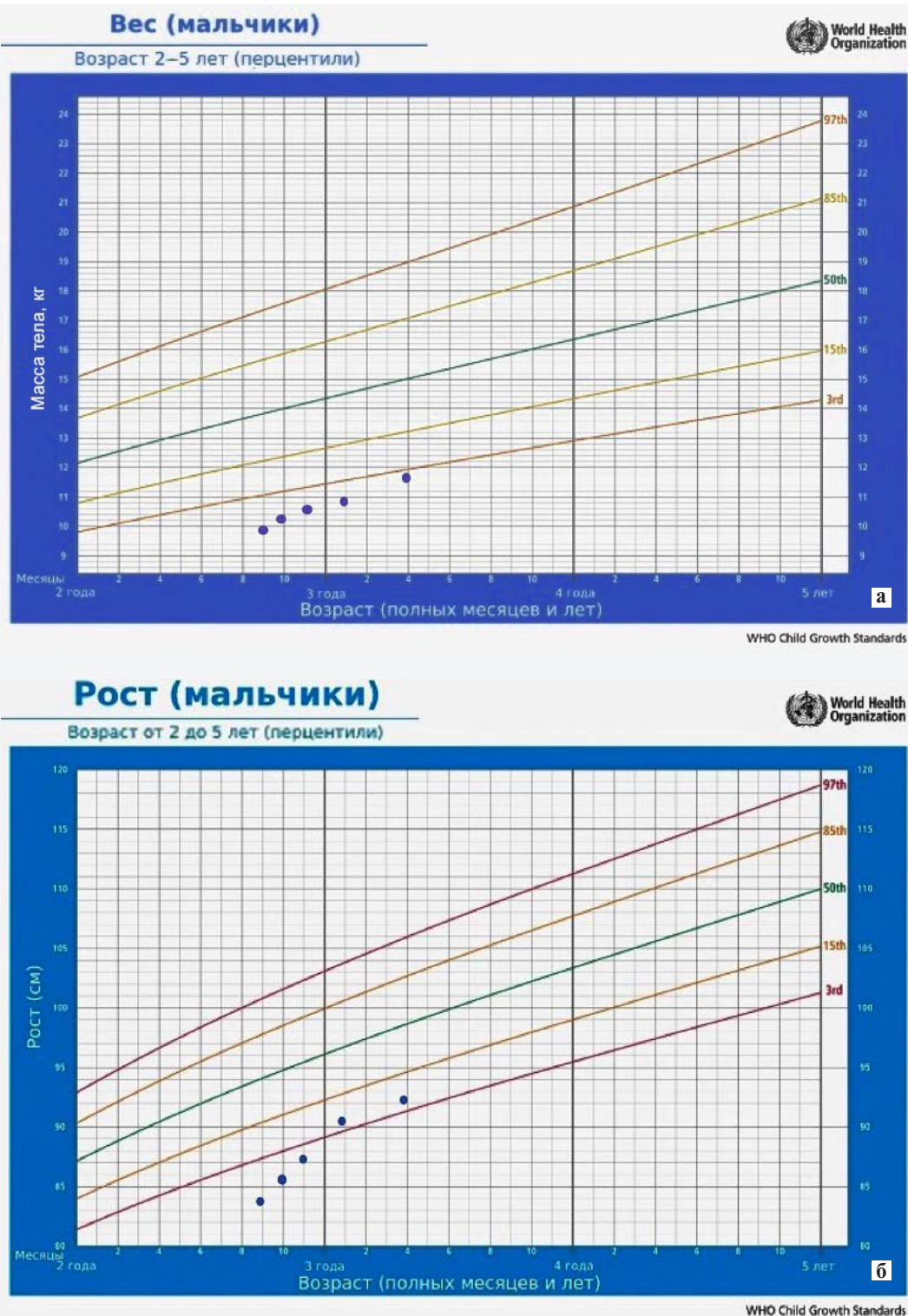


Рис. 2. Показатели массы тела (а) и роста (б) ребенка по центильным кривым, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения.

Fig. 2. Indicators of the weight (a) and height (b) of the child according to the percentile charts recommended by the World Health Organization.

пицин ($n=23$). Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном B.L. Shneider и соавт. [18], в котором 37 детей с синдромом Алажиля были рандомизированы для двойного слепого ведения: плацебо, 70, 140 или 280 мкг/кг/день Мара-

ликсбата в течение 13 нед. Статистически значимое снижение интенсивности кожного зуда наблюдалось при дозах Мараликсбата 70 и 140 мкг/кг/сут (средняя скорректированная разница относительно группы плацебо $-0,89$; $p=0,032$; и $-0,91$; $p=0,014$ соответственно).

Уменьшение зуда на 1 балл у участников, получавших Мараликсibat, было более распространенным, чем в группе плацебо (ItchRO (Obs) 76% против 25%; $p=0,01$). Все пациенты получали другие также препараты: антигистаминные — 73%; урсодезоксихолевую кислоту — 84%; рифампицин — 68%.

При лабораторном обследовании у нашего пациента выявлено статистически значимое снижение уровня желчных кислот в крови, который через 1 мес терапии Мараликсibatом составил 73,3 мкмоль/л ($-199,8$ мкмоль/л), а спустя 28 нед лечения снизился до 37 мкмоль/л ($-236,1$ мкмоль/л). В исследовании E. Gonzales и соавт. [16] медиана снижения уровня желчных кислот была 96 мкмоль/л спустя 48 нед ($p=0,0058$). В представленном наблюдении отмечалось увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы в течение первых 2 мес терапии Мараликсibatом, что, вероятно, связано с отменой урсодезоксихолевой кислоты. После возобновления приема этого препарата отмечена положительная динамика. В исследовании B.L. Shneider и соавт. [18] не отмечено существенных изменений активности трансаминаз и содержания маркеров холестаза за исключением желчных кислот по сравнению с группой плацебо. Помимо снижения концентрации желчных кислот в крови и интенсивности зуда, в представленном наблюдении уже через 1 мес от начала лечения Мараликсibatом улучшились показатели физического развития: рост +2 см и масса тела +425 г, а спустя 8 мес ребенок вырос на 8 см и прибавил 2 кг. В исследовании, проведенном E. Gonzales и соавт. [16], ускорение роста было достигнуто к 48-й неделе терапии. Исходя из этого можно предположить, что существуют механизмы, которые улучшают всасывание питательных веществ в кишечнике.

В нашем наблюдении не выявлены побочные эффекты, однако в исследовании E. Gonzales и соавт. [16] отмечали в 52% случаев общие изменения желудочно-кишечного тракта, диарею в 32% и боли в животе у 16% испытуемых. Стоит отметить, что перечисленные состояния не служили причиной для отмены препарата.

Заключение

Таким образом, в представленном наблюдении у ребенка с генетически подтвержденным синдромом

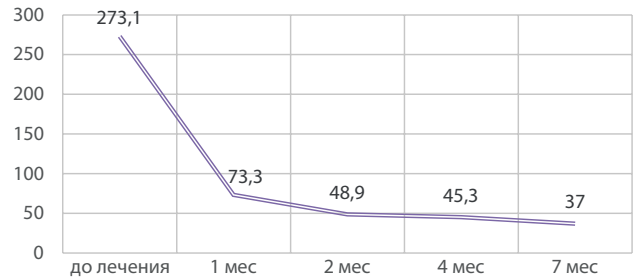


Рис. 3. Динамика уровня желчных кислот в сыворотке крови у пациента до лечения, спустя 1, 2, 4 и 7 мес лечения, ммоль/л

Fig. 3. Dynamics of the serum level of bile acids of the patient before treatment, after 1, 2, 4 and 7 months of treatment, mmol/l

мом Алажилля с целью лечения холестатического кожного зуда, значительно нарушающего качество его жизни, была начата терапия препаратом Мараликсibat. На фоне лечения достигнут хороший клинический эффект: значительно снизился уровень желчных кислот в крови, практически полностью купировался кожный зуд. Кроме того, наблюдалось улучшение показателей физического развития.

Радикальным методом лечения синдрома Алажилля остается трансплантация печени. Показанием к ее проведению у большинства пациентов с синдромом Алажилля служит «плохое качество жизни», под которым понимают изнуряющий кожный зуд, выраженную гиперлипидемию, задержку роста, переломы костей и другие осложнения длительного сохраняющегося холестаза. Вместе с тем синдром Алажилля — это мультисистемное заболевание, при котором наличие аномалий и пороков развития других органов, в том числе сердца, почек и сосудов определяют риск развития интра- и послеоперационных осложнений и выживаемость в целом.

Наш первый в России опыт использования препарата Мараликсibat, а также имеющиеся данные литературы свидетельствуют о значительном улучшении качества жизни пациентов при приеме Мараликсibата и позволяют рассматривать его в качестве альтернативы трансплантации печени. Полученные данные определяют необходимость в проведении дальнейших клинических исследований по применению препарата Мараликсibat у детей с синдромом Алажилля и другими холестатическими заболеваниями печени.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Diaz-Frias J., Kondamudi N.P. Alagille Syndrome. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827/> / Ссылка активна на 8.11.2022.
2. Saleh M., Kamath B.M., Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Application of Clinical Genetics. 2016; 9: 75–82. DOI: 10.2147/TACG.S86420
3. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2012; 20: 251–257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181
4. Suchy F.J., Sokol R.J., Balistreri W.F. Liver diseases in children. UK: Cambridge University Press, 2021; 870
5. Mitchell E., Gilbert M., Loomes K.M. Alagille syndrome. Clin Liver Dis 2018; 22(4): 625–641. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001

6. Kamath B. M., Abetz-Webb L., Kennedy C., Hepburn B., Gauthier M., Johnson N. et al. Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. The Patient-Patient-Centered Outcomes Research 2018; 11(1): 69–82. DOI: 10.1007/s40271-017-0266-4
7. Ayoub M.D., Kamath B.M. Alagille syndrome: diagnostic challenges and advances in management. Diagnostics 2020; 10(11): 907. DOI: 10.3390/diagnostics10110907
8. Gilbert M.A., Loomes K.M. Alagille syndrome and non-syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts. Translat Gastroenterol Hepatol 2021; 6: 22. DOI: 10.21037/tgh-2020-03
9. Singh S.P., Pati G.K. Alagille syndrome and the liver: current insights. Euroasian J Hepato-Gastroenterol 2018; 8(2): 140. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1280
10. Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadžić N. Alagille syndrome and liver transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50(1): 11–15. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c1601f
11. Özçay F., Varan B., Tokel K. Severe peripheral pulmonary stenosis is not a contraindication to liver transplantation in Alagille syndrome. Pediatr Transplant 2006; 10(1): 108–111. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00390.x
12. Arnon R., Annunziato R., Miloh T., Suchy F., Sakworawich A., Hiroshi S. et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. Pediatr Transplant 2010; 14(5): 622–628. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01286.x
13. Kamath B.M., Yin W., Miller H., Anand R., Rand E.B., Alonso E. et al. Studies of Pediatric Liver Transplantation. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. Liver Transplant 2012; 18(8): 940–948. DOI: 10.1002/lt.23437
14. Gonzales E., Hardikar W., Stormon M., Baker A., Hierro L., Gliwicz D. et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. The Lancet 2021; 398(10311): 1581–1592. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3
15. Karpen S.J., Kelly D., Mack C., Stein P. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. Hepatol Int 2020; 14: 677–689. DOI: 10.1007/s12072-020-10070-w
16. Gonzales E., Hardikar W., Stormon M., Baker A., Hierro L., Gliwicz D. et al. Maralixibat Treatment Significantly Reduces Pruritus and Serum Bile Acids in Patients with Alagille Syndrome: Results from a Randomized Phase II Study with 4 Years of Follow-Up. Preprints with The Lancet 2021; 36 p. DOI: 10.2139/ssrn.3756810
17. Six-Year Natural History Comparison with Mirum's LIVMARLI (maralixibat) Demonstrates Event-Free Survival and Transplant-Free Survival in Patients with Alagille Syndrome <https://www.businesswire.com/news/home/20211115006047/en/Six-Year-Natural-History-Comparison-with-Mirum's-LIVMARLI-maralixibat-Demonstrates-Event-Free-Survival-and-Transplant-Free-Survival-in-Patients-with-Alagille-Syndrome> / Ссылка активна на 3.11.2022.
18. Shneider B.L., Spino C., Kamath B.M., Magee J.C., Bass L. M., Setchell K. D. et al. Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in Alagille syndrome. Hepatol Communicat 2018; 2(10): 1184–1198. DOI: 10.1002/hep4.1244

Поступила: 14.11.22

Received on: 2022.11.22

Работа выполнена в рамках государственного задания
№ Э-2 – 122030300377–6

The study was carried out within the framework of State
Assignment № Э-2 – 122030300377–6

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.