



Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени

Винницкая Е.В.¹ • Сандлер Ю.Г.¹ • Кейян В.А.¹ • Хайменова Т.Ю.¹ • Орлова Е.А.¹ • Полухина А.В.¹ • Гендриксон Л.Н.¹

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии¹
✉ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Кейян Виталия Александровна – науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением хронических заболеваний печени¹

Орлова Елизавета Андреевна – врач-ординатор, отделение хронических заболеваний печени¹

Полухина Анастасия Владимировна – науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Гендриксон Лариса Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Кожный зуд может быть доминирующим симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно при холестазах, и существенно влиять на качество жизни. Управление зудом при холестатических заболеваниях печени остается сложной медицинской проблемой. В обзорной статье рассматриваются звенья патогенеза кожного зуда при холестатических заболеваниях печени, в частности роль желчных кислот, эндогенных опиоидов, серотонина, гистамина. Есть новые данные о ключевых патофизиологических элементах: нейрону активной лизофосфатидной кислоте и ауготаксине, ферменте, образующем лизофосфатидную кислоту, активность которого в сыворотке коррелирует с интенсивностью зуда. Исходя из патогенеза, варианты лечения пациентов включают в себя анионообменную смолу холестирамин, урсодезоксихолевую кислоту, агонисты рифампицина, антагонисты опиоидов налтрексон и сертралин, ингибирующие обратный захват серотонина. Эти препараты рекомендуется использовать как поэтапный

терапевтический алгоритм. Пациенты, не отвечающие на данные схемы, могут быть кандидатами на такие варианты лечения, как диализ альбумина, плазмаферез, фототерапию ультрафиолетовыми лучами спектра Б, или нуждаться в применении других индивидуальных подходов. Возможно, новые знания о патогенезе зуда приведут к разработке новых препаратов при холестатическом зуде.

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, кожный зуд, холестирамин, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Кейян ВА, Хайменова ТЮ, Орлова ЕА, Полухина АВ, Гендриксон ЛН. Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):366–76. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-366-376.

Поступила 16.07.2017;
принята к публикации 01.08.2017

¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Кожный зуд – не частый, но тяжелый и крайне мучительный симптом, осложняющий течение холестатических заболеваний печени. Он отрицательно влияет на качество жизни, приводит к нарушению ночного сна, повышенной утомляемости в дневное время, а в тяжелых случаях даже к депрессии

и суициду [1]. Наиболее часто зуд локализуется на конечностях – ладонях и подошвах [2], подчиняется циркадному ритму, усиливается в вечерние и ночные часы, часто при согревании тела [3].

Хорошо известно, что кожный зуд не является патогномичным симптомом для холестатических заболеваний печени и может сопровождать



целый ряд системных заболеваний, например, почечную недостаточность, болезни крови, злокачественные новообразования и др. Неврологи выделяют пруритоцептивный, невропатический, нейрогенный, психогенный зуд (как вариант психотического расстройства) [4].

Поскольку холестатические болезни печени – первичный склерозирующий холангит или первичный билиарный холангит – в течение многих лет могут протекать бессимптомно, частота кожного зуда при этих состояниях изучена недостаточно.

В настоящее время не существует единственной теории, исчерпывающе объясняющей патогенез этого симптома. Условно выделяют периферические и центральные механизмы кожного зуда. Применительно к заболеваниям печени, сопровождающимся кожным зудом, предложено несколько основных гипотез, в том числе включающих избыточное накопление желчных кислот и увеличение возбуждения опиоидных рецепторов [5].

Кожный зуд передается преимущественно по безмиелиновым, медленно проводящим С-волокам в центральную нервную систему. Ноцицепторы – свободные нервные окончания безмиелиновых нервных волокон, располагающиеся на границе эпидермиса и дермы, возбуждаются либо непосредственно пруритогенами, либо опосредованно путем высвобождения различных медиаторов. При холестазах пруритогены – гистамин, желчные кислоты и их метаболиты, лизофосфатидная кислота и цитокины – воздействуют на рецепторы, а сигналы раздражения передаются С-волоками в кору головного мозга.

Гипотеза пруритогенного действия желчных кислот, согласно которой причиной кожного зуда считают отложение желчных кислот в эпидермисе при повышении их содержания в крови в условиях холестаза, была выдвинута еще в середине прошлого века. Она основывается на данных экспериментальных исследований, показавших, что введение желчных кислот под кожу приводит к появлению кожного зуда [6], а прием ионообменных смол, удаляющих желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции, – к его уменьшению. Клинические наблюдения также демонстрируют снижение интенсивности кожного зуда при уменьшении количества желчных кислот в поверхностных слоях кожи у пациентов с холестазом, но у некоторых авторов вызывает сомнение достоверность используемых для определения этого методов [7]. Ряд других

исследований подтверждает возможность индукции и усиления кожного зуда в результате приема желчных кислот [6, 8]. Однако с позиций этой гипотезы трудно объяснить следующие наблюдения:

- снижение интенсивности кожного зуда несмотря на продолжающийся холестаз и наличие высокого уровня желчных кислот в плазме [9];
- отсутствие зуда у многих пациентов с высоким холестазом [10];
- недостаточность корреляции между концентрацией желчных кислот в коже пациентов с хроническим холестазом и интенсивностью кожного зуда в большинстве исследований [11].

Тем не менее применение секвестрантов желчных кислот остается одним из наиболее широко распространенных методов терапии.

Недавние исследования показывают, что аутоаксин, фермент, который превращает лизофосфатидилхолин в лизофосфатидную кислоту, является потенциальным медиатором холестатического зуда [10]. Избыточное образование лизофосфатидной кислоты вблизи немиелинизированных нервных окончаний потенцирует проведение импульсов по нервным волокнам и коррелирует с зудом [12]. Активность аутоаксина в сыворотке особенно повышается у пациентов с холестатическим зудом и тесно коррелирует с эффективностью терапевтических вмешательств [13]. Это позволяет рассматривать аутоаксин в качестве потенциальной мишени при лечении зуда у пациентов с холестатическим заболеванием печени [10].

Центральная нервная система также вовлечена в патогенез кожного зуда. В связи с этим заслуживает интерес теория эндогенных опиоидов.

Опиоидная теория – патогенетическая концепция, опирающаяся на влияние опиоидэргической системы на кожный зуд.

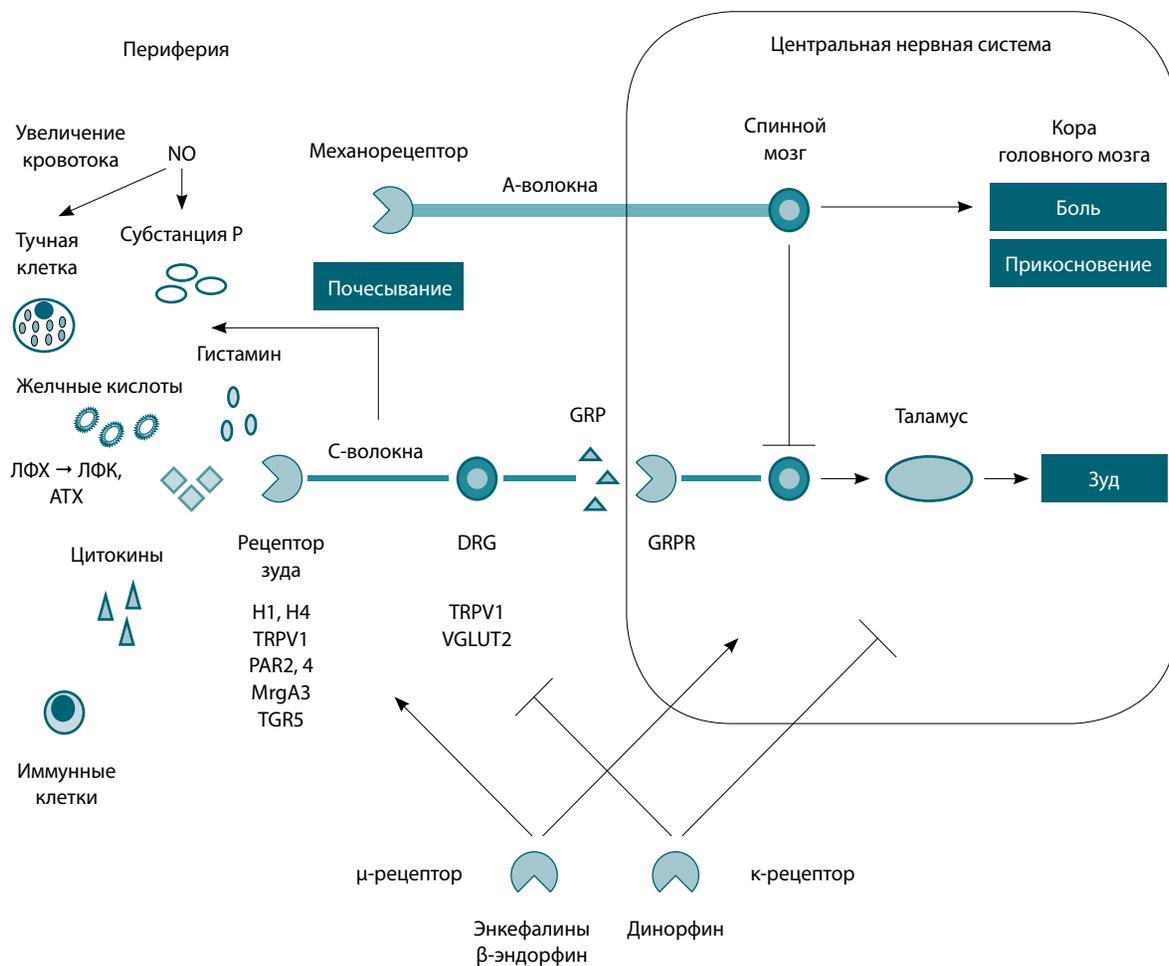
Доказано, что назначение опиатов с агонистической активностью к опиоидным μ -рецепторам, таких как морфин, может вызывать кожный зуд у здоровых людей, предположительно за счет центрального действия [14]. Получены данные, указывающие на повышение эндогенного уровня опиатов у пациентов с хроническими заболеваниями печени [15], и целый ряд исследований продемонстрировал уменьшение холестатического кожного зуда у пациентов, получающих лечение антагонистами опиоидных рецепторов [16]. Например, антагонист μ -опиоидных рецепторов налоксон тормозит морфин-индуцированный зуд [17] и подавляет зуд у пациентов с хроническим холестазом [18].

Печень играет важную роль в выведении из организма производных опиоидных пептидов [19]. Было показано, что плазменная концентрация агонистов μ -опиоидных рецепторов метионин-энкефалина и β -эндорфина повышалась у пациентов с циррозом при нарастании асцита за счет уменьшения их выведения печенью [19, 20]. Эти данные свидетельствуют о важной роли μ -опиоидных рецепторов в возбуждении ощущения зуда у больных с заболеваниями печени [21].

Схема путей передачи распространения, или трансмиссии, кожного зуда при холестазах изображена на рисунке [22].

Лечение кожного зуда при холестазах

В соответствии с документами, разработанными Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), в лечение больных первичным билиарным холангитом и первичным склерозирующим холангитом с кожным зудом следует включать применение увлажняющих и охлаждающих мазей, пациентам рекомендовать максимальное обрезание ногтей, для того чтобы избежать расчесывания кожных покровов в ночное время и вторичного инфицирования [23].



Механизм трансмиссии кожного зуда в условиях холестаза (Источник – [22]). Пруритогены, такие как гистамин, желчные кислоты и их метаболиты, лизофосфатидная кислота и цитокины, воздействуют на рецепторы зуда. Сигнал зуда передается по нервным волокнам типа С в кору головного мозга. В центральной нервной системе и в периферических нервных окончаниях экспрессируются μ -опиоидные рецепторы, проводящие кожный зуд, и κ -опиоидные рецепторы, блокирующие восприятие зуда. Сигналы, генерируемые механическими раздражителями, конкурируют с сигналами, передающими кожный зуд. При почесывании С-волокна начинают выделять субстанцию P, которая действует как пруритоген. NO – оксид азота; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; АТХ – аутоаксин; ЛФК – лизофосфатидная кислота; GRP – гастрин-рилизинг пептид; GRPR – рецептор к гастрин-рилизинг пептиду; TRPV1 – ванилоидный (капсаициновый) рецептор 1; PAR – рецептор, активируемый протеазами; MrgA3 – Mrg подтип A3; TGR5 – G-белок-связанные мембранные рецепторы желчных кислот; VGLUT2 – везикулярный транспортер глутамата 2; DRG – задняя группа дыхательных нейронов продолговатого мозга



Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – признанный препарат для лечения первичного билиарного холангита и первичного склерозирующего холангита [24]. Применение УДХК, особенно у больных первичным билиарным холангитом, способствует клиническому и гистологическому улучшению. Однако в нескольких клинических исследованиях доказана ее неэффективность в купировании холестатического зуда при холестатических болезнях печени [25, 26]. Изучается действие новых препаратов, в частности 24-норурсодезоксихолевой кислоты, характеризующейся высоким профилем безопасности [27]. В настоящее время проходит II фаза рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 24-норурсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите, планируется международное исследование III фазы. Полученные на данный момент результаты не выявили влияния препарата на кожный зуд по сравнению с плацебо [28].

Лекарственная терапия холестатического кожного зуда включает следующие основные направления [29]:

- выведение пруритогенов с помощью холестирамина;
- воздействие на метаболизм пруритогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты;
- воздействие на опиоидные рецепторы;
- абсорбцию, плазмаферез и экстракорпоральный альбуминовый диализ для удаления потенциальных пруритогенов.

Анализ данных литературы указывает на отсутствие строгой доказательной базы для препаратов, используемых для купирования кожного зуда. При синдроме холестаза традиционно описывается применение холестирамина, рифампицина, налтрексона и сертралина. Из них только для холестирамина зарегистрировано показание к применению при кожном зуде при холестазах [30].

Выведение пруритогенов с применением холестирамина

Холестирамин – неабсорбируемая анионообменная смола – был первоначально одобрен для лечения гиперхолестеринемии. Идея применения ионообменных смол для лечения кожного зуда при холестазах основывается на их свойстве связывать желчные кислоты (возможно, и другие пруритогены), образуя невсасываемые в кишечнике комплексы и увеличивая их экскрецию с фекальными массами. Холестирамин применяется как

препарат 1-й линии для лечения холестатического кожного зуда уже на протяжении пяти десятилетий и рекомендуется как метод выбора [30]. Его эффективность изучалась в рандомизированных исследованиях с небольшим количеством пациентов [31]. Поскольку больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследований не проводилось, уровень доказательности составляет II-2/B [23].

Холестирамин применяется в дозе 4–16 г/сут по 4 г за 30 минут до и после завтрака, при увеличении дозы – по 4 г перед обедом и ужином. Поддерживающая доза обычно составляет 12 г в сутки. Несмотря на хорошую переносимость, холестирамин имеет несколько побочных эффектов, включая неприятный вкус, способность вызывать мальабсорбцию, запоры, анорексию и дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта [32]. Препарат также снижает усвоение витаминов А, D, Е, К.

В период лечения холестирамином рекомендуется увеличение объема потребляемой жидкости, контроль концентрации холестерина, тиреотропного гормона, протромбина, фолиевой кислоты. При гипопротромбинемии вводят витамин К, при снижении концентрации фолиевой кислоты – препарат фолиевой кислоты.

Важное значение имеет способность холестирамина нарушать всасывание из желудочно-кишечного тракта лекарственных препаратов: не-прямых антикоагулянтов, тиазидов, тироксина, дигоксина и других. Кроме того, холестирамин снижает концентрацию активного метаболита мофетила – микофенолата. Указанные лекарственные средства рекомендуется применять через 4–6 часов после приема холестирамина.

Воздействие на метаболизм пруритогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты
Механизм влияния рифампицина опосредованно связан с ядерным X-рецептором прегнана (PXR) – неотъемлемым компонентом защитного механизма при химическом повреждении организма [33]. Рифампицин активирует PXR, который, в свою очередь, инициирует экспрессию энзима CYP3A4, стимулирующего интенсивность метаболизма токсинов и медикаментов. CYP3A4 – преобладающий в печени человека P450-энзим. Он отвечает за окисление большинства субстратов, включая стероидный катаболизм и метаболизм инородных соединений. Желчные кислоты обладают высокой токсичностью, а активация CYP3A4 стимулирует ее снижение при холестазах [34]. Сегодня CYP3A4 считается наиболее

важным ферментом в детоксикации желчных кислот. Клинически важно снизить активность факторов, ингибирующих CYP3A4, и использовать активаторы CYP3A4 для максимизации его активности по уменьшению токсичности желчных кислот. Повышение уровня энзимов CYP3A4 позволяет гидролизировать их в менее токсичные формы, что облегчает их выведение из клеток печени. Метаанализ пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследований показал, что рифампицин, PXR-агонист, обычно используемый для лечения микобактериальной инфекции, оказался эффективным при лечении хронического холестатического зуда [35].

Рифампицин считается безопасным препаратом при кратковременном, но не долговременном применении. При его использовании для лечения хронического зуда у 13% пациентов через несколько недель и даже месяцев после лечения были отмечены явления токсического поражения печени [36]. Побочные эффекты, которые могут привести к прекращению терапии, включают тошноту, потерю аппетита, гемолитическую анемию, почечную недостаточность и тромбоцитопению [35, 37]. Основной проблемой использования рифампицина в лечении холестаза остается гепатотоксичность, которую можно преодолеть лишь путем разработки новых производных, изменяя химическую структуру препарата, или с помощью поиска других индукторов, активирующих PXR.

Препарат назначают в дозе 150–300 мг внутрь в 2 приема. Необходим тщательный контроль картины крови и функциональных проб печени во время приема рифампицина при холестатическом зуде. Назначение в течение более 2 недель не рекомендуется [12].

Воздействие на опиоидные рецепторы *Эффективность антагонистов μ -опиоидных рецепторов*

Альтернативным вариантом лечения кожного зуда считается применение опиат-антагонистов: налоксона и налтрексона.

Проспективные плацебоконтролируемые исследования показали эффективность антагонистов μ -опиоидных рецепторов в лечении холестатического кожного зуда, в частности работы N.V. Vergasa и соавт. подтвердили влияние опиатного антагониста налоксона в режиме непрерывной инфузии на снижение интенсивности неукротимого кожного зуда (0,2 мкг/кг/мин) с предварительным болюсным введением 0,4 мг [18, 38]. Пациентам с резистентным неукротимым

кожным зудом показано парентеральное введение налоксона в условиях стационара с последующим переводом на пероральный прием. В случае далеко зашедших хронических заболеваний печени авторы рекомендуют введение опиоидных антагонистов в очень низких дозах (0,002 мкг/кг/мин) путем непрерывной инфузии, постепенно увеличивая дозу до 0,8 мкг/кг/мин в зависимости от ответа с последующим переходом на пероральный прием налтрексона в минимальной дозе [39, 40]. Метаболиты налтрексона кумулируются в печени, что требует снижения дозы. Окончательная пероральная доза препаратов подбирается индивидуально.

Противопоказаниями для назначения налтрексона считаются острое повреждение печени и тяжелая печеночная недостаточность. Опиоидные антагонисты противопоказаны пациентам с наркотической зависимостью и тем, кто уже принимает опиоидные препараты [41].

Возможности применения агонистов к-опиоидных рецепторов

Получены новые данные о применении в Японии агониста к-опиоидных рецепторов препарата нарфулафин. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало его эффективность в малых дозах (2,5 или 5 мкг/сут) для купирования рефрактерного кожного зуда при хронических заболеваниях печени [42]. Нарфулафин метаболизируется преимущественно изоферментами системы цитохрома P450 [43]. Не только препарат, но и его основные метаболиты не проявили признаков токсичности [44].

Ингибиторы обратного захвата серотонина Сертралин характеризуется антидепрессивным фармакологическим действием. Этот селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI) незначительно влияет на обратный захват норадреналина и дофамина, относится к препаратам 4-й линии при лечении холестатического кожного зуда.

При его «первом прохождении» через печень образует активный метаболит – N-десметилсертралин, который (как и сертралин) подвергается интенсивной биотрансформации при участии изофермента 3A4 цитохрома P450 (дезаминируется, гидроксилируется) и конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Экскретируется в равной степени (40–45%) с мочой и калом, причем 12–14% в неизменном виде. В рандомизированном исследовании на небольшой группе пациентов сертралин продемонстрировал умеренный



Приоритетное применение препаратов при лечении холестатического кожного зуда (Источник [22])

Линия терапии	Препарат	Побочные эффекты	Дозы применения	Уровень доказательной базы
1-я линия	Холестирамин	Нарушение всасывания питательных веществ и витаминов	4–16 г/сут до и после завтрака	II–2/B
2-я линия	Рифампицин	Гепатотоксичность	150–300 мг/сут	I–2/A
3-я линия	Налтрексон	Гепатотоксичность	50 мг/сут	I–2/B
4-я линия	Сертралин	Гепатотоксичность, нефротоксичность	75–100 мг/сут	II–2/C
5-я линия	Индивидуальный подход, возможность эксперимента			

противозудный эффект и хорошую переносимость в дозе 75–100 мг/сут [45].

В связи с тем, что сертралин в значительной степени метаболизируется в печени, за пациентами с продвинутой стадией заболеваний печени требуется тщательное наблюдение с возможным снижением кратности приема или дозы препарата. Кроме того, при назначении лечения необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия [12].

Основные направления лечения кожного зуда, дозы препаратов и противопоказания отражены в таблице.

Индивидуальный подход, возможность эксперимента

ЕАСЛ рекомендует в отсутствие эффекта от стандартной терапии практиковать индивидуальный подход [23].

В литературе описывается опыт применения плазмафереза [46], альбуминового диализа с использованием молекулярно-абсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) [47], плазменной сепарации и поглощения анионов [48], ультрафиолетовой фототерапии [49], назо-билиарного дренирования [50] и таких хирургических вмешательств, как частичное отведение желчи. Доказательной базы эффективности этих подходов нет, что свидетельствует о необходимости проведения исследований до стандартного использования данных методов.

Сложность патогенеза кожного зуда при хронических холестатических заболеваниях печени, обусловленная вовлечением центральных и периферических его патогенетических механизмов, определяет недостаточность современных методов лечения холестатического зуда, требует

разработки дополнительных, более эффективных медикаментозных средств.

Клинический пример

Пациентка К., 46 лет, обратилась с жалобами на выраженный кожный зуд, общую слабость, потерю массы тела, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что на протяжении двух лет ее беспокоит кожный зуд. При обследовании по месту жительства в анализах крови отмечался минимальный синдром цитолиза (уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) превышает референсные значения почти вдвое) и выраженный холестаз (уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) выше референсных значений в 5,5 раза, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) – в 15). Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. Детально не обследовалась. Врачом поликлиники назначен препарат УДХК в дозировке 750 мг/сут, на фоне приема которого через 4 недели уровень ЩФ снижен до 4,2 нормы, АЛТ – до 5,2 нормы. Продолжал беспокоить выраженный кожный зуд. При госпитализации в отделение заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова сохранялся умеренный синдром цитолиза (АЛТ – 4,7 нормы, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) – 3,5 нормы), синдром холестаза (ГГТП – 18,4 нормы, ЩФ – 5,6 нормы, общий билирубин – 2,7 нормы, прямая фракция билирубина – 6,4 нормы, холестерин – 1,7 нормы), признаков гепатодепрессии не выявлено (альбумин, протромбин – без отклонений от нормы), отмечена умеренная гипергаммаглобулинемия (иммуноглобулины класса G – 1,4 нормы; иммуноглобулин G4 не повышен).

При исследовании аутоиммунных маркеров выявлены антинуклеарные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (SMA). Других аутоантител, в том числе антимитохондриальных (AMA-M2) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических

антител (pANCA), не обнаружено. По данным ультразвукового исследования холедох не расширен, до 4 мм, стенки не уплотнены, патологических включений не обнаружено.

От проведения пункционной биопсии печени пациентка категорически отказалась. На фоне проводимой терапии (УДХК 1250 мг/сут, адеметионин внутривенно 800 мг/сут) наблюдалась тенденция к снижению показателей цитолиза и холестаза (АЛТ до 2,8 и АСТ до 2 норм, ГГТП до 11,2 нормы, ЩФ – 5,2 нормы), однако выраженный зуд кожи сохранялся. К терапии добавлен холестирамин в дозе 16 г в сутки. С рекомендациями продолжить данную терапию пациентка выписана из стационара под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита.

Через 6 месяцев последовала повторная госпитализация в отделение заболеваний печени. Доминирующим симптомом в жалобах пациентки оставался выраженный кожный зуд. Отмечались множественные следы расчесов и гиперпигментация. Получено согласие на проведение пункционной биопсии печени. Однако при обследовании, по данным ультразвукового исследования, выявлены признаки билиарной гипертензии, что является противопоказанием для выполнения пункционной биопсии. Было заподозрено наличие у пациентки первичного склерозирующего холангита. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография показала: у больной в обеих долях справа и слева сегментарные, субсегментарные и терминальные внутрипеченочные желчные протоки умеренно расширены, контуры их четкие, ровные, диаметром от 1,5 до 3 мм. Долевые протоки визуализируются четко, стенки утолщены, деформированы, шириной до 4–5 мм справа и слева, контуры их неровные, местами прерывистые, сигнал от желчи в этой зоне неоднородный. Внутрипеченочные желчные протоки слева представляются более видоизмененными, структура их деформирована, контуры неровные, стенки утолщены. Общий печеночный проток и холедох не визуализируются. Заключение: магнитно-резонансная картина наиболее соответствует первичному склерозирующему холангиту.

По данным фиброэластометрии печени эластичность печени 11,6 кПа, что соответствует стадии фиброза F3 по шкале METAVIR. На основании проведенных обследований установлен клинический диагноз «синдром аутоиммунного перекреста: аутоиммунный гепатит 1-го типа/первичный склерозирующий холангит. Стадия фиброза F3 по шкале METAVIR».

Учитывая наличие выраженного фиброза, аутоиммунного гепатита, принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии. Исходя из имеющихся

данных – впервые выявленного аутоиммунного гепатита, умеренной биохимической активности (АЛТ и АСТ 3,5 нормы, иммуноглобулин G – 1,4 нормы), отсутствия цирроза печени – пациентке назначено лечение с применением топического стероида будесонида в дозе 9 мг/сут и азатиоприна 50 мг/сут, с последующим увеличением до 100 мг/сут, на фоне продолжающегося приема УДХК 1250 мг/сут. Через 1 месяц от начала терапии кожный зуд полностью купирован. В следующие 6 месяцев пациентка получала данную схему терапии непрерывно.

При очередной госпитализации через 6 месяцев проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, показавшее эхо-признаки умеренной внутрипеченочной билиарной гипертензии, выраженных диффузных, очагово-неоднородных изменений печени. Выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография, по данным которой наблюдалась картина, характерная для первичного склерозирующего холангита без какой-либо динамики. На фоне проводимой терапии достигнут регресс кожного зуда, нормализация массы тела, купирование астенического синдрома, лабораторно отмечена нормализация маркеров цитолиза (АЛТ – 17,3 Ед/л; АСТ – 22,3 Ед/л), положительная динамика маркеров синдрома холестаза (общий билирубин – 9,1 мкмоль/л, ГГТП – 2 нормы, ЩФ – 1,5 нормы). По данным фиброэластометрии печени от 03.2017 эластичность печени – 6,6 кПа, что соответствует стадии фиброза F1 по шкале METAVIR.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что кожный зуд может быть наиболее тяжелым и порой доминирующим симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Отсутствие эффекта от применения классических методов купирования кожного зуда заставляет искать другие подходы к терапии.

Перспективы лечения кожного зуда при холестазе

Исходя из теории триггерного действия желчных кислот, большой интерес представляет открытие пептида, играющего ключевую роль в их энтеро-гепатической циркуляции. Это так называемый кишечный транспортер желчных кислот (*англ.* ileal bile acid transporter – IBAT), который также известен как «апикальный натрийзависимый желчный транспортер». Этот протеин, преимущественно локализующийся в терминальном отделе тонкой кишки, служит главным посредником захвата конъюгированных желчных кислот, обеспечивая их возврат в печень через воротную вену, тем самым осуществляя энтеро-гепатическую циркуляцию [51]. Открытие этого пептида



привело к появлению нового класса препаратов, ингибирующих его действие, что приводит к снижению концентрации желчных кислот в системной циркуляции и уменьшению кожного зуда [52]. В этом направлении проводятся клинические испытания.

Доказано, что безафибрат в качестве агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, обладает противовоспалительным, антихолестатическим [53, 54] и антифибротическим [55] свойствами. Существуют эмпирические данные, подтверждающие его противозудный эффект. Предполагается, что безопасность длительного применения безафibrата при

хорошей эффективности может в перспективе дать возможность применять его в ряду препаратов первой линии при холестатическом кожном зуде.

Заключение

Патофизиологические механизмы зуда многогранны, и применение препаратов в соответствии со ступенчатыми алгоритмами и рекомендациями не всегда приводит к регрессу кожного зуда. В таком случае решить проблему кожного зуда может клиническое суждение врача и индивидуальный или персонифицированный подход к пациенту. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Mells GF, Pellis G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE; UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013;58(1):273–83. doi: 10.1002/hep.26365.
- Zein CO, Lindor KD. Latest and emerging therapies for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(1):13–22. doi: 10.1007/s11894-009-0079-2.
- Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(4): 643–55. doi: 10.1053/bega.2000.0109.
- Штульман ДР, Левин ОС. Неврология: справочник практического врача. 6-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 1024 с.
- Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology*. 1990;11(5):884–7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
- Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. *Br Med J*. 1974;4(5946):693–5.
- Schoenfield LJ, Sjövall J, Perman E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. *Nature (Lond.)*. 1967;213:93–4.
- Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch Dermatol*. 1974;109(5):678–81. doi: 10.1001/archderm.1974.01630050024005.
- Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1972;13(3): 201–6. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.13.3.201.
- Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010;139(3):1008–18, 1018.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.009.
- Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol*. 2005;43(6):1078–88. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.004.
- Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(7):1150–8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07109.x.
- Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012;56(4):1391–400. doi: 10.1002/hep.25748.
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988;33(2): 149–60.
- Bergasa NV. Treatment of the pruritus of cholestasis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004;7(6):501–8. doi: https://doi.org/10.1007/s11938-004-0009-1.
- Thornton JR, Losowsky MS. Methionine enkephalin is increased in plasma in acute liver disease and is present in bile and urine. *J Hepatol*. 1989;8(1):53–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(89)90161-X.
- Bernstein JE, Swift RM, Soltani K, Lorincz AL. Antipruritic effect of an opiate antagonist, naloxone hydrochloride. *J Invest Dermatol*. 1982;78(1):82–3. doi: http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12497974.
- Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, Korenman JC, Park Y, Hoofnagle JH, Jones EA. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;102(2): 544–9.
- Thornton JR, Losowsky MS. Plasma beta endorphin in cirrhosis and renal failure. *Gut*. 1991;32(3):306–8. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.32.3.306.
- Thornton JR, Dean H, Losowsky MS. Is ascites caused by impaired hepatic inactivation of blood borne endogenous opioid peptides? *Gut*. 1988;29(9):1167–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.29.9.1167.
- Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
- Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3418–26. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3): 715–20. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
- Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(4): 297–302. doi: https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;336(10):691–5. doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
- Wanek T, Halilbasic E, Visentin M, Mairinger S, Römermann K, Stieger B, Kuntner C, Müller M, Langer O, Trauner M. Influence of 24-nor-ursodeoxycholic acid on hepatic disposition of [(18)F]ciprofloxacin, a positron



- emission tomography study in mice. *J Pharm Sci.* 2016;105(1):106–12. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.014.
28. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm C, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schruppf E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Halilbasic E, Greinwald R, Pröls M, Manns MP, Trauner M; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(3):549–58. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
29. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:164–75. doi: 10.1159/000440829.
30. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1966;50(3):323–32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(66)80071-9.
31. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6436):22. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.22.
32. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР медицина; 1999. 859 с.
33. Chen J, Raymond K. Nuclear receptors, bile-acid detoxification, and cholestasis. *Lancet.* 2006;367(9509):454–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68156-7.
34. Chen J, Zhao KN, Chen C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. *Ann Transl Med.* 2014;2(1):7. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.02.
35. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int.* 2006;26(8):943–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x.
36. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2077–80.
37. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(6):361–9.
38. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):161–7. doi: 10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00001.
39. Jones EA, Dekker LR. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology.* 2000;118(2):431–2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70225-3.
40. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM.* 2002;95(8):547–52. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.547.
41. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
42. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatol Res.* 2017;47(10):972–82. doi: 10.1111/hepr.12830.
43. Ando A, Oshida K, Fukuyama S, Watanabe A, Hashimoto H, Miyamoto Y. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of a novel κ -opioid receptor agonist, nalfurafine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33(5):257–64. doi: 10.1002/bdd.1793.
44. Nakao K, Togashi Y, Honda T, Momen S, Umeuchi H, Sakakibara S, Tanaka T, Okano K, Mochizuki H. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the main metabolites of nalfurafine hydrochloride. *Eur J Pharmacol.* 2012;695(1–3):57–61. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.08.017.
45. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45(3):666–74. doi: 10.1002/hep.21553.
46. Fuhrmann V, Drolz A, Trauner M. Extracorporeal artificial liver support systems in the management of intractable cholestatic pruritus. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 3:31–3. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02584.x.
47. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, Davies N, Jones D, Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):696–704. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x.
48. Pusl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2006;45(6):887–91. doi: 10.1016/j.jhep.2006.08.008.
49. Decock S, Roelands R, Steenberg W, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Fevery J, Pelt JV, Nevens F. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol.* 2012;57(3):637–41. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.023.
50. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology.* 2010;52(4):1489–96. doi: 10.1002/hep.23810.
51. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, Wilson M, Tietjen M, Kluckman K, Maeda N, Parks JS. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem.* 2003;278(36):33920–7. doi: 10.1074/jbc.M306370200.
52. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Richards D, Storey J, Dukes G, Gilchrist K, Vallow S, Alexander GJ, Corrigan M, Hirschfield GM, Jones DE. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):71. doi: 10.1186/s12876-016-0481-9.
53. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2013;57(5):1931–41. doi: 10.1002/hep.26018.
54. Ghonem NS, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, Boyer JL. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion. *Hepatology.* 2014;59(3):1030–42. doi: 10.1002/hep.26894.
55. Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem.* 2000;275(46):35715–22. doi: 10.1074/jbc.M006577200.

References

1. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE; UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013;58(1):273–83. doi: 10.1002/hep.26365.
2. Zein CO, Lindor KD. Latest and emerging therapies for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(1):13–22. doi: 10.1007/s11894-009-0079-2.
3. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres*



- Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000;14(4): 643–55. doi: 10.1053/bega.2000.0109.
4. Shtulman DR, Levin OS. Neurology: a practical doctor's manual. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 1024 p. Russian.
 5. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. Hepatology. 1990;11(5):884–7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
 6. Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. Br Med J. 1974;4(5946):693–5.
 7. Schoenfield LJ, Sjövall J, Perman E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. Nature (Lond.). 1967;213:93–4.
 8. Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. Arch Dermatol. 1974;109(5):678–81. doi: 10.1001/archderm.1974.01630050024005.
 9. Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. Gut. 1972;13(3): 201–6. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.13.3.201.
 10. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010;139(3):1008–18, 1018.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.009.
 11. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. J Hepatol. 2005;43(6):1078–88. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.004.
 12. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(7):1150–8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07109.x.
 13. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. Hepatology. 2012;56(4):1391–400. doi: 10.1002/hep.25748.
 14. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain. 1988;33(2): 149–60.
 15. Bergasa NV. Treatment of the pruritus of cholestasis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7(6):501–8. doi: https://doi.org/10.1007/s11938-004-0009-1.
 16. Thornton JR, Losowsky MS. Methionine enkephalin is increased in plasma in acute liver disease and is present in bile and urine. J Hepatol. 1989;8(1):53–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(89)90161-X.
 17. Bernstein JE, Swift RM, Soltani K, Lorincz AL. Antipruritic effect of an opiate antagonist, naloxone hydrochloride. J Invest Dermatol. 1982;78(1):82–3. doi: http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12497974.
 18. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, Korenman JC, Park Y, Hoofnagle JH, Jones EA. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. Gastroenterology. 1992;102(2): 544–9.
 19. Thornton JR, Losowsky MS. Plasma beta endorphin in cirrhosis and renal failure. Gut. 1991;32(3):306–8. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.32.3.306.
 20. Thornton JR, Dean H, Losowsky MS. Is ascites caused by impaired hepatic inactivation of blood borne endogenous opioid peptides? Gut. 1988;29(9):1167–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.29.9.1167.
 21. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. J Am Acad Dermatol. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
 22. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2017;23(19):3418–26. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
 23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
 24. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2006;130(3): 715–20. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
 25. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(4): 297–302. doi: https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
 26. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med. 1997;336(10):691–5. doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
 27. Wanek T, Hailbasic E, Visentin M, Mairinger S, Römermann K, Stieger B, Kuntner C, Müller M, Langer O, Trauner M. Influence of 24-nor-ursodeoxycholic acid on hepatic disposition of [(18)F]ciprofloxacin, a positron emission tomography study in mice. J Pharm Sci. 2016;105(1):106–12. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.014.
 28. Fickert P, Hirschfeld GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm C, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schrupp E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Hailbasic E, Greinwald R, Pröls M, Manns MP, Trauner M; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2017;67(3): 549–58. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
 29. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. Dig Dis. 2015;33 Suppl 2:164–75. doi: 10.1159/000440829.
 30. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1966;50(3):323–32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(66)80071-9.
 31. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289(6436):22. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.22.
 32. Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996. 704 p.
 33. Chen J, Raymond K. Nuclear receptors, bile-acid detoxification, and cholestasis. Lancet. 2006;367(9509):454–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68156-7.
 34. Chen J, Zhao KN, Chen C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. Ann Transl Med. 2014;2(1):7. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.02.
 35. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. Liver Int. 2006;26(8): 943–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x.
 36. Bachs L, Parés A, Elena M, Píera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1992;102(6):2077–80.
 37. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. Medicine (Baltimore). 1999;78(6): 361–9.
 38. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1995;123(3):161–7. doi: 10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00001.
 39. Jones EA, Dekker LR. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. Gastroenterology. 2000;118(2):431–2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70225-3.
 40. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. QJM. 2002;95(8):547–52. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.547.
 41. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. J Am Acad Dermatol. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.



42. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatology*. 2017;47(10):972–82. doi: 10.1111/hepr.12830.
43. Ando A, Oshida K, Fukuyama S, Watanabe A, Hashimoto H, Miyamoto Y. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of a novel κ -opioid receptor agonist, nalfurafine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos*. 2012;33(5):257–64. doi: 10.1002/bdd.1793.
44. Nakao K, Togashi Y, Honda T, Momen S, Umeuchi H, Sakakibara S, Tanaka T, Okano K, Mochizuki H. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the main metabolites of nalfurafine hydrochloride. *Eur J Pharmacol*. 2012;695(1–3):57–61. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.08.017.
45. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666–74. doi: 10.1002/hep.21553.
46. Fuhrmann V, Drolz A, Trauner M. Extracorporeal artificial liver support systems in the management of intractable cholestatic pruritus. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 3:31–3. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02584.x.
47. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, Davies N, Jones D, Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):696–704. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x.
48. Pusi T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;45(6):887–91. doi: 10.1016/j.jhep.2006.08.008.
49. Decock S, Roelands R, Steenberg W, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Fevery J, Pelt JV, Nevens F. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol*. 2012;57(3):637–41. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.023.
50. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010;52(4):1489–96. doi: 10.1002/hep.23810.
51. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, Wilson M, Tietjen M, Kluckman K, Maeda N, Parks JS. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem*. 2003;278(36):33920–7. doi: 10.1074/jbc.M306370200.
52. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Richards D, Storey J, Dukes G, Gilchrist K, Vallow S, Alexander GJ, Corrigan M, Hirschfield GM, Jones DE. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):71. doi: 10.1186/s12876-016-0481-9.
53. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2013;57(5):1931–41. doi: 10.1002/hep.26018.
54. Ghonem NS, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, Boyer JL. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion. *Hepatology*. 2014;59(3):1030–42. doi: 10.1002/hep.26894.
55. Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem*. 2000;275(46):35715–22. doi: 10.1074/jbc.M006577200.

Pruritus in chronic cholestatic liver diseases

Vinnitskaya E.V.¹ • Sandler Yu.G.¹ • Keyan V.A.¹ • Khaymenova T.Yu.¹ • Orlova E.A.¹ • Polukhina A.V.¹ • Gendrikson L.N.¹

Pruritus can be a prominent symptom in patients with chronic liver disorders, especially those with cholestasis, and substantially affects quality of life. Management of pruritus in cholestatic liver diseases remains a complicated medical problem. The review article deals with pathophysiological mechanisms of pruritus in cholestatic liver diseases, in particular, with the role of bile acids, endogenous opioids, serotonin, and histamine. There is new data on the key pathophysiological elements, such as neuronal activation lysophosphatidic acid and autotaxin, an enzyme that produces lysophosphatidic acid and whose serum activity is associated with the intensity of pruritus. Pathophysiology-based management approaches include administration of anionic exchange resin cholestyramine, ursodeoxycholic acid, rifampicin agonists, an opioid antagonist naltrexone and a serotonin-reuptake inhibitor sertraline. These agents are recommended for the use as a stepped

treatment algorithm. Patients who do not respond to these therapies can become candidates for albumin dialysis, plasmapheresis, ultraviolet B phototherapy, or need some other individualized approaches. New knowledge on the pathophysiology of pruritus may potentially result in the development of new agents for cholestatic pruritus.

Key words: cholestatic liver diseases, pruritus, cholestyramine, ursodeoxycholic acid

For citation: Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Keyan VA, Khaymenova TYu, Orlova EA, Polukhina AV, Gendrikson LN. Pruritus in chronic cholestatic liver diseases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):366–76. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-366-376.

Received 16 July 2017;
Accepted 1 August 2017

Vinnitskaya Elena V. – MD, PhD, Head of Research Department of Hepatology¹
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Sandler Yuliya G. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Keyan Vitaliya A. – Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Khaymenova Tat'yana Yu. – MD, PhD, Head of Department of Chronic Liver Disorders¹

Orlova Elizaveta A. – Resident, Department of Chronic Liver Disorders¹

Polukhina Anastasiya V. – Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Gendrikson Larisa N. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation