

Е.Г. Манжалій, О.М. Бака***Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
Лікарня для вчених Національної
академії наук України, м. Київ*

ЛІКУВАННЯ ШКІРНОГО СВЕРБЕЖУ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо свербіжів шкіри, який пов'язаний із хронічними захворюваннями печінки та має значний вплив на якість життя хворих. Проаналізовані його поширеність, причини появи, методи діагностики та лікування й відповідні групи антисвербіжних препаратів першої лінії – холестирамін та урсодезоксихолева кислота. За їх неефективності або розвитку побічних ефектів може застосовуватися рифампіцин або фенобарбітал, при значному свербіжі – антагоністи опіатів. Селективний інгібітор серотоніну сертралін можна призначати як терапію четвертої лінії. Поряд із патогенетичною терапією, безумовно, важливе значення має лікування основного захворювання, що спричинило холестази. За неефективності фармакотерапії можуть використовуватися альтернативні методи лікування, у тому числі трансплантація печінки.

Ключові слова

Свербіж, захворювання печінки, холестази, лікування.

Свербіж шкіри – один із найчастіших клінічних проявів холестази. Його поширеність при первинному біліарному цирозі (ПБЦ) є значно вищою, ніж при інших захворюваннях печінки. [18, 24]. За даними недавнього Інтернет-опитування, 69% пацієнтів із ПБЦ відчували свербіж. Свербіж передуює діагнозу ПБЦ в 75% випадків. Поширеність таких захворювань, як ПБЦ складає 10-20 випадків на 100 000 населення, хворіють переважно жінки віком 40-60 років, поширеність первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) – 1-4 випадки на 100 000 населення, частіше хворіють чоловіки (75% випадків) [2, 28].

Холестази поділяють на гострий і хронічний (>6 місяців), а також на внутрішньопечінковий і позапечінковий. Гепатоцелюлярні причини внутрішньопечінкового холестази включають прогресуючий внутрішньопечінковий холестази (ПВХ), вірусний гепатит, жирову хворобу печінки, виражений фіброз печінки, цироз; ПБЦ, ПСХ, Ig G4-асоційований холангіт (IAC) і мальформацію дуктальної пластинки.

У мультицентровому дослідженні 2520 пацієнтів з уперше діагнованим хронічним захворюванням печінки в 35% хворих було виявлено внутрішньопечінковий холестази [3], із них у 69% відмічалась клінічна симптоматика (у 64% – жовтуха, а у 22% – свербіж).

Типи ПВХ (1, 2, чи 3) розвиваються через виражені гомозиготні мутації в генах гепатобіліарних транспортерів фосфотидилсерину (ФС), жовчних

солей і фосфатидилхоліну (ФХ) відповідно. Помірні гетерозиготні варіанти мутації генів цих транспортерів – фактори ризику, які в сукупності з факторами зовнішнього середовища обумовлюють схильність до різних типів внутрішньопечінкового холестази, таких як: доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестази (ДРВПХ або BRIC); холестази, що спричинений лікарськими ушкодженнями печінки (ЛУП або DILI); внутрішньопечінковий холестази вагітних (ВХВ) [14]. До лікарських препаратів, які сприяють розвитку внутрішньопечінкового холестази й, таким чином, свербіння, відносяться фенотіазини, толбутамід, еритроміцин, анаболічні стероїди, тестостерон, а також естрогени (оральні контрацептиви) і прогестерон. При холестазі, який обумовлений біліарним цирозом, обструкцією, прийомом лікарських препаратів або вагітністю, кореляція між рівнем жовчних кислот та їх солей у сироватці крові та інтенсивністю свербіння не доведена. Цікаво, що свербіж часто зустрічається при позапечінковій закупорці жовчних проток, коли їхній рівень підвищується незначно, але рідко відзначається при синдромі «сліпої петлі», коли підвищення рівня жовчних кислот є набагато вираженішим [2, 9].

Свербіж проявляється приблизно у чверті хворих із жовтяницею та в усіх хворих із ПБЦ. При холестатичному свербіжі унікальним є те, що він починається з долонь і підшв, що не спостерігається при інших захворюваннях. Вторинними шкірними ураженнями внаслідок важкого свербі-

© Е.Г. Манжалій, О.М. Бака

жу є гіперпигментація/гіпопигментація, ліхенізація, свербіжні вузлики й шрами. Хронічний свербіж починається більш інтенсивно в нічний час. Свербіж може бути важким без проявів на шкірі. Він може тривати всього кілька хвилин на добу або постійно протягом усього дня. Сверблячка може бути генералізованою у 25-50% пацієнтів або переважати на спині (70%), животі (46%), голові (44%) і кінцівках (43%). Кілька досліджень показали, що в жінок із холестазом свербіж починається перед менструацією, під час замісної гормональної терапії й на третьому триместрі вагітності. Болісний свербіж шкіри значною мірою порушує активність і працездатність хворого, часто позбавляє повноцінного сну, спричиняє депресію й, навіть, схильність до суїциду [18, 23, 25, 27].

Причини свербіжів при холестатичних захворюваннях печінки невідомі. У патогенезі свербіжів при холестазі розглядаються як підвищена стимуляція периферичних С-прурїцепторів шкіри жовчаними кислотами й ендогенними опіатами, так і підвищення тону опіоїдних і дисбаланс серотонінових структур головного мозку [8, 13, 27]. При холестазі порушується екскреція в жовч різних сполук, які можуть викликати свербіж. На користь цієї теорії свідчить швидке зменшення свербіжів після відновлення прохідності жовчних шляхів при механічній жовтяниці, а також ефективність холестіраміну, який знижує всмоктування жовчних кислот у кишечнику. Найімовірнішим є те, що потенційні прурітогени синтезуються в печінці, оскільки прояви сверблячки зменшуються або повністю зникають при термінальній печінковій недостатності та лікуванні індукторами ферментів печінки (фенобарбітал і рифампіцин), які, мабуть, інактивують утворення прурітогенів у печінці [26].

Серед потенційних прурітогенів розглядаються жовчні кислоти, гістамін, серотонін та ендогенні опіати. Кожна з перерахованих речовин асоціюється з розвитком свербіжів, проте не відповідає критеріям універсального прурітогену при холестазі. Так, не виявлено кореляції між вираженістю свербіжів й концентрацією перерахованих факторів у сироватці крові. Тому в останні роки великого значення в патогенезі свербіжів надають дисбалансу опіоїдно- і серотинергічних структур головного мозку. Виходячи з цього, сучасна патогенетична терапія свербіжів при холестазі припускає пригнічення всмоктування потенційних прурітогенів у кишечнику та їх інактивацію в печінці й відновлення порушеного дисбалансу центральної нервової системи. Поряд із патогенетичною терапією безумовно важливе значення має лікування основного захворювання, що викликало холестаз [6].

При медикаментозному ураженні печінки з розвитком синдрому холестазу відміна препаратів, як правило, призводить до спонтанного при-

пинення свербіжів; аналогічна картина спостерігається при відновленні прохідності жовчних шляхів при механічній жовтяниці.

При хронічних аутоімунних захворюваннях печінки з розвитком дуктопенії (синдром зникаючих жовчних протоків), насамперед ПБЦ і ПСХ, холестаз, зазвичай, незворотний, тому основне значення при лікуванні свербіжів надають патогенетичним методам.

Передбачається, що свербіж при холестазі, у тому числі й вторинному при ПБЦ, виявляється, щонайменше частково, за рахунок збільшення опіоїдної нейротрансмісії, у той час як інші дослідження підтверджують роль компонентів жовчі або підвищення рівня солей жовчних кислот у плазмі. Ця гіпотеза переконливо підтверджується тим, що при аплікації жовчі або солей жовчних кислот на екскоріюваний епідерміс виникає відчуття свербіжів, а лікування, спрямоване на елімінацію жовчних кислот з організму, наприклад дренування жовчовивідних шляхів у хворих із механічною жовтяницею, ефективно зменшує свербіж. Однак, порогові концентрації солей жовчних кислот, що необхідні для виникнення свербіжів при аплікації на екскоріювану шкіру, набагато перевищують ті, які створюються в шкірі при холестазі. Раніше стверджували, що інтенсивність свербіжів більшою мірою корелює з вмістом жовчних кислот у шкірі або роговому шарі, ніж із концентрацією їх у плазмі, але в останні роки ця точка зору також була спростована. При цьому досліджували як загальний вміст, так і концентрацію окремих жовчних кислот [17, 24].

Лікування свербіжів є вторинним відносно холестазу й може бути класифікованим відповідно передбачуваної мети використання.

Фармакотерапія. При лікуванні свербіжів застосовуються різні препарати, кожен з яких має свої переваги й недоліки (табл.)

Європейська та Американська асоціації по вивченню хвороб печінки однакові у виборі препаратів для лікування холестатичного шкірного свербіжів [5, 10, 12]:

- **I лінія:** секвестранти жовчних кислот: холестирамін – 4 г 4 рази на добу (клас I, рівень B);
- **II лінія:** рифампіцин 150-300 мг/добу з можливим підвищення дози до 600 мг на добу (клас I, рівень A);
- **III лінія:** пероральні антагоністи опіатів: налтрексон 50 мг на добу (клас I, рівень A);
- **IV лінія:** сертралін (75-100 мг на добу) може бути використаний, коли інші є неефективними (клас I, рівень B).

У рекомендаціях EASL особливо відмічено, що за неефективності вказаних препаратів можуть бути використані експериментальні методи лікування та обговорюватися питання про ранню трансплантацію печінки.

Таблиця. Основні препарати в лікуванні свербіжів при холестазі

Препарат	Передбачуваний механізм дії	Схема застосування	Побічні ефекти
Урсодезоксихолева кислота	Знижує концентрацію токсичних кислот у печінці	15 мг/кг/добу за два прийоми	Рідко – диспепсичні явища
Холестирамін	Зменшує всмоктування жовчних кислот, можливо інших прурітогенів у кишечнику	Початкова доза 4 г всередину до і після сніданку, максимально 16 г/добу	Здуття живота, запори, зменшення всмоктування вітамінів і мікроелементів
Фенобарбітал	Індукція мікросомальних ферментів печінки і, ймовірно, інактивація синтезу прурітогенів	3 мг/кг/добу за два прийоми	Сонливість
Рифампіцин	Індукція мікросомальних ферментів печінки і, ймовірно, інактивація синтезу потенційних прурітогенів	При рівні білірубину сироватки > 3 мг/дл – 150 мг 2 р./день; при рівні білірубину сироватки < 3 мг/дл – 150 мг 3 р./день	Гепатотоксичність
Налоксон	Антагоніст опіатів	0,4 мг у вигляді болюсу, потім постійна інфузія 0,2 мкг/кг/хв	Реакція, що нагадує синдром відміни морфіну
Налтрексон	Антагоніст опіатів	50 мг всередину один раз на день (у перший день дозу ділять на два прийоми)	Реакція, що нагадує синдром відміни морфіну, можлива гепатотоксичність

Секвестрант жовчних кислот – холестирамін – для лікування гепатогенного свербіжів використовується багато десятиліть, хоча доказова база з приводу його застосування відсутня. Препарат ефективний також при справжній поліцитемії та уремії – станах, при яких рівень жовчних кислот істотно не підвищений. Холестирамін – іонообмінна смола, яка зменшує всмоктування аніонів і низки молекул (включаючи жовчні кислоти) у тонкому кишечнику та використовується для лікування гіперхолестеринемії. Інші смоли включають коlestипол і колесевалам. Існує консенсус про те, що холестирамін сприяє зменшенню свербіжів в багатьох пацієнтів із ПБЦ. Рекомендована доза холестираміну – 4 г/добу, максимальна доза – 16 г на день за 2-4 години до або після урсодезоксихолевої кислоти. Рекомендовано ранковий прийом. Загалом, холестирамін добре переноситься, хоча деякі пацієнти повідомляють про здуття живота, запор і діарею. Колестипол і колесевалам не були оцінені в контрольованих дослідженнях для лікування свербіжів при холестазі [22].

Зменшення свербіння спостерігається майже у 90% хворих, як правило, протягом перших кількох днів прийому препарату [26]. Однак цілий ряд побічних ефектів, насамперед, здуття живота, запори й порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів із розвитком клінічної картини їх дефіциту обмежують застосування холестираміну. Крім того, холестирамін може порушувати всмоктування різних ліків, у тому числі урсодезоксихолевої кислоти, тироксину, дигоксину, оральних контрацептивів, тому між прийомом холестираміну й перелічених вище препаратів необхідно мінімальний 4-годинний інтервал [19, 22].

Рифампіцин є індуктором X-рецепторів прегнану, які регулюють біосинтез, детоксикацію й транспорт токсичних жовчних кислот. Він використовувався для лікування свербіжів у хворих із ПБЦ у декількох клінічних дослідженнях [26] у дозі 150 мг на день, якщо білірубін був менший, ніж 3 мг/дл і 150 мг два рази на день, коли рівень

білірубину становив 3 мг/дл або вище. Механізм дії рифампіцину при шкірній сверблячці обумовлений його здатністю посилювати активність ферментів печінки, насамперед системи цитохрому P450, що, ймовірно, призводить до пригнічення синтезу та інактивації потенційних прурітогенів у гепатоцитах, тому при холестазі рифампіцин, можливо, діє як симптоматично, так і патогенетично. Ефективність рифампіцину зберігається й при тривалому застосуванні (2 роки). Випадки гепатотоксичності рифампіцину при холестатичних захворюваннях печінки відносно рідкісні. Тим більше, що його призначення потребує обов'язкового біохімічного контролю показників печінки. Дія рифампіцину розвивається протягом місяця після початку лікування, його ефективність і безпека в одному з досліджень відзначена протягом 8 років безперервного прийому, у тому числі й у хворих, що не відповіли на лікування урсодезоксихолевою кислотою та холестираміном [7, 21].

Рифампіцин може усувати антидепресивний ефект інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – тому ці препарати не повинні використовуватись одночасно.

Антагоністи опіатів – налоксон і налтрексон – мають виражену антипрурітогенну дію, що підкреслює важливу роль у патогенезі сверблячки активності ендогенних опіатів. Пероральні антагоністи опіатів (налтрексон), ймовірно, діють на свербіж за рахунок зниження опіоїдноергічної нейротрансмісії. Налоксон є одним із найпотужніших засобів у лікуванні свербіжів у хворих із холестазом і застосовується у вигляді внутрішньовенних інфузій, як правило, при вираженому свербінні, яке не купірується іншими препаратами [11, 26]. Синдром відміни опіоїдів – реакція, яка характеризується болями в животі, високим артеріальним тиском, тахікардією, відчуттям «мурашок на шкірі», нічними кошмарами й деперсоналізацією. Неможливо передбачити ситуації, коли може розвинути синдром відміни опіоїдів. Клінічний досвід свідчить про те, що пацієнти,

які мають виражений свербіж можуть мати вищий опіоїдноергічний тонус і є ризик інтенсивніших реакцій. Налтрексон у початковій дозі 50 мг може мати сильніший ефект, ніж передбачається, тому рекомендується починати з чверті (12,5 мг) таблетки на день і збільшувати на чверть кожні 3-7 днів, поки свербіж не зменшиться. Як альтернатива, пацієнти можуть бути госпіталізовані для внутрішньовенного введення розчину налоксону з подальшим прийомом перорального налтрексону й припиненням інфузії. Прийом препарату може бути продовжено або доза залишатися незмінною, якщо розвиваються ознаки синдрому відміни опіоїдів.

Гепатотоксичність для налтрексону – нехарактерна, але вона в деяких випадках відмічалась. У хворих із некомпенсованим захворювання печінки можуть накопичуватись метаболіти налтрексону, тому необхідне зниження дози препарату. Необхідність у використанні налтрексону в цих випадках не обов'язкова, оскільки свербіж, як правило, припиняється при прогресуванні захворювання печінки.

Антидепресанти. Є дані, що антидепресанти, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, мають протисвербіжний ефект. Сертралін у дозі 75-100 мг допомагає полегшити свербіж. Ефект не залежав від зменшення депресії. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, ймовірно, впливають на перцепцію свербіж [16].

Урсодезоксихолева кислота (Урсохол) є також одним із основних засобів лікування пацієнтів із ПБЦ і ВХВ [7, 18, 19]. Потенційні механізми дії УДХК включають захист пошкоджених холангіоцитів від токсичних ефектів жовчних солей, стимуляцію зниженої гепатоцелюлярної та холангіоцелюлярної секреції, а також інгібування апоптозу гепатоцитів і призводить до зменшення вираженості свербіж у 30-40% хворих, але в низці випадків парадоксально асоціюється з посиленням свербіння, особливо на початку терапії [12] або, як правило, не впливає на свербіж, тому мають бути прописані додаткові препарати проти свербіж.

S-аденозилметионін, SAdMe. Зміна внутрішньопечінкового холестази може частково пояснюватися зниженням вмісту фосфотидилхоліну та змінах у гепатоцелюлярних мембранах, що, у свою чергу, може бути наслідком зниження активності каскаду реакцій трансметилирування й синтезу адеметионіну (SAdMe), який призводить до нижчих концентрацій поліненасиченого фосфатидилхоліну й глутатіону. У цьому руслі були проведені дослідження, які показали, що SAdMe володіє захисним ефектом при внутрішньопечінковому холестазі. Потенціал SAdMe було уперше описано при ВХВ та естроген-обумовлених, лікарських й інших типах внутрішньопечінкового холестази [20].

Антигістамінні препарати – фенобарбітурати та ондансетрон – більше не рекомендуються для лікування холестатичного свербіж через незначну ефективність і побічні ефекти.

Система серотоніну бере участь у нейротрансмісії ноцицептивних стимулів, що є обґрунтуванням для призначення ондансетрону (антагоніста серотонінових рецепторів 3 типу) для лікування свербіж при холестазі [10]. Як повідомляється в дослідженнях, які використовували тільки суб'єктивну методологію, ондансетрон (8 мг три рази на день) зменшує свербіж, пов'язаний із холестазом. Однак, дані досліджень, в яких застосовували поведінкову методологію та які включали пацієнтів із ПБЦ, дозволяють припустити, що ондансетрон має лише мінімальний терапевтичний вплив на свербіж [12].

Крім того, фенобарбітал та андрогени, які в деяких випадках використовуються при лікуванні сверблячки, спричиненої закупоркою жовчних проток, насправді не тільки не знижують, але й навіть підвищують рівень жовчних кислот у плазмі. Фенобарбітал використовувався в минулому, але має седативний ефект і викликає гіперплазію ясен.

Антигістамінні препарати можуть чинити неспецифічну протисвербіжну дію в пацієнтів із холестазом. Антигістамінно-опосередкований седативний ефект може допомогти пацієнтам спати, що дуже важко дається пацієнтам зі сверблячкою. Але сухість слизових оболонок, яка пов'язана з цим типом препаратів, може обмежити його використання в пацієнтів із ПБЦ і симптомами кератокон'юнктивіту [12].

Як лапароскопічні, так і лапаротомні операції не втрачають своєї актуальності. Але в більшості випадків європейські та американські колеги розглядають ендоскопічні способи лікування механічної жовтухи в якості методів першої лінії. Вибір способу усунення обструкції жовчних протоків залежить від причини виникнення жовтухи. Виділяють такі способи ендоскопічного втручання [4, 5, 15]: папілєктомія (видалення утворень великого дуоденального соска); розсічення стриктури; усунення причини жовтухи (конкремент, паразити, стент); дилатація стриктури; стентування (пластиковими або металевими стентами); фотодинамічна терапія; ендоскопічна ультрасонографічна (ЕУС) методики (холедохостомія, вірсунгостомія, дренажування кісти чи абсцесу).

При веденні пацієнтів зі свербіжем при ПСХ спочатку необхідно швидко визначити стриктуру, що домінує. При відсутності стриктури, що домінує тактика ведення пацієнтів зі свербіжем є аналогічною тактиці лікування при ПБЦ.

Рекомендації AASLD із ведення пацієнтів із ПСХ:

1. У пацієнтів із підвищенням білірубіну в сироватці та/або посиленням свербіж з прогресивним розширенням жовчних проток при

візуальних дослідженнях, та/або холангіті рекомендовано виконання ендоскопічної ретроградної холангіографії (ЕРХ) для швидкого виключення стриктури, що домінує (1В).

2. У хворих із домінуючими стриктурами на ПСХ рекомендовано первісне втручання з ендоскопічною дилатацією з/без стентування (1В).
3. У хворих зі стриктурами, що домінують, при ПСХ і за неефективного ендоскопічного втручання показане розширення жовчних шляхів шляхом проведення черезшкірної холангіографії з/без стентування (1В).
4. Рекомендовано виконувати щітотну цитологію та/або ендоскопічну біопсію, щоб виключити можливість розвитку злоякісних пухлин у стриктурах, що домінують (1В).
5. У пацієнтів із стриктурами, що домінують, рефрактерними до ендоскопічного та/або черезшкірного втручання, рекомендовано хірургічне лікування в окремих пацієнтів без вірусного цирозу С (1В).
6. Рекомендовано антимікробну терапію з корекцією непрохідності жовчних шляхів при стриктурах, що домінують, для ефективного лікування холангіту (1А).
7. У пацієнтів із рецидивуючим бактеріальним холангітом із метою профілактики рекомендовано використовувати антибіотики тривалої дії (1В).
8. У пацієнтів із рефрактерним бактеріальним холангітом рекомендується провести оцінку для проведення трансплантації печінки (1В).

Агоністи ядерних рецепторів. У 2011 році оголошено про успіх II фази клінічного дослідження препарату нового класу – обетихолевої кислоти (Obeticholic Acid (INT-747), яка є агоністом фарнесоїдних Х-рецепторів (Farnesoid X receptor (FXR)). Монотерапія цим препаратом у 59 хворих із первинним біліарним цирозом протягом 12 тижнів призводила до значного зниження лужної фосфатази порівняно з плацебо. Це найвірогідніший кандидат на місце нового ефективного препарату в лікуванні первинного біліарного цирозу.

Трансплантація печінки залишається єдиним методом лікування пацієнтів при прогресуючому перебігу захворювання та розвитку печінкової декомпенсації або малігнізації. На ранніших стадіях хронічних холестатичних захворювань в якості по-

казань для включення в лист очікування можуть розглядатися інвалідизуюча слабкість, резистентний шкірний свербіж, важкий остеопороз [12, 24].

Хворі з тяжким свербжем мають ризик розвитку депресії, суїцидальних намагань і дій. Цих пацієнтів потрібно госпіталізувати для парентерального введення лікарських препаратів, включаючи антагоністи опіатів. Резистентний свербіж може бути показанням до трансплантації печінки.

До інших можливих методів купірування свербжу відносяться екстракорпоральні методики: альбуміновий діаліз, плазмаферез.

Фізіотерапія: ультрафіолетове опромінення по 9-12 хвилин щодня в деяких випадках теж дозволяє зменшити шкірний свербіж і гіперпигментацію [28].

Дієта й модифікація способу життя. Дефіцит солей жовчних кислот у просвіті кишечника визначає особливості дієти при холестази. Великий вплив на зменшення свербжу шкіри при захворюваннях печінки відіграє її правильний підбір. Харчування має бути збалансованим і повноцінним, на день – не менше 5 прийомів їжі. Важливо обмежити добову кількість тваринних жирів (не більше 50 г), перевагу краще віддавати рослинним жирам. При необхідності жировий компонент їжі може компенсуватися ентеральними сумішами, що містять середньоміркові тригліцериди, які перетравлюються й усмоктуються в кишечнику навіть за умови відсутності жовчних кислот. Стеаторея визначає необхідність збагачення їжі жиророзчинними вітамінами та кальцієм (або додаткове їх призначення у вигляді препаратів). Існують рекомендації щодо обмеження споживання міді, оскільки вона накопичується при холестази в печінці, однак, вони є досить спірними [1].

Щоб зменшити свербіж при захворюваннях печінки, рекомендуються: режим обмеження фізичних і психоемоційних навантажень, аутогенне тренування, допомога психолога, корекція впливу психосоціального середовища тощо. За можливості необхідно виключити сильнодіючі лікарські препарати, які впливають на печінку. Важливим є також недопущення появи подряпин, оскільки вони стануть воротами для інфекції. Потрібно виключити й провокуючі фактори, такі як сухість шкіри, вживання алкоголю, спецій, а також температурні перепади зовнішнього середовища [1, 3].

Список використаної літератури

1. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т. Лечение кожного зуда при заболеваниях печени. Клиническая гематология. – 2006. – С. 47-48.
2. American Heart Association. Methodology Manual. http://www.heart.org/presenter.jhtml?identifier_3039683. Accessed February 2009.
3. Barnes L.B. The central nervous system activity profile of cholestatic pruritus / L.B. Barnes, M.D. Devous, T.S. Harris et al. // J. Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – P. 375.
4. Chapman R. et al Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman et al. // J.Hepatol. – 2010. – Vol. 51(2) – P. 661-678.
5. European Association for the Study of Liver // J.Hepatol. – 2009. – Vol.51. – P. 237- 267.
6. Germain M. Correlation Between Uremic Pruritus Intensity and Quality of Life: A Report from the ITCH National Registry / M. Germain et al. // American Society of Nephrology. – 2008. – Abstract TH-PO798.
7. Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells / M.E. Gershwin, A.A. Ansari, Mackay et al. // Immunol Rev. – 2000. – Vol. 174. – P. 210-225.

8. Grimstad O. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis / O Grimstad et al. // *Exp Dermatol.* – 2009. – Vol. 18(1). – P. 35-43.
9. Guyatt G.H GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt et al. // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336. – P. 924-926.
10. Heathcote E.J. Management of primary biliary cirrhosis The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines / E.J. Heathcote // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31(4). – P. 1005-1013.
11. Jones E.A. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis / E. A. Jones, L.R. Dekker // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 431-432.
12. Keith D. et al. Primary biliary cirrhosis The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines / D. Keith et al. // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 291-308.
13. Kremer A.E. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis / A.E. Kremer, U. Beuers, R. P. Oude-Elferink, T. Puhl // *Drugs.* – 2008. – Vol. 68(15). – P. 2163-2182.
14. Lammert F. // *J Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 1012-1021.
15. Maggs J.R. An update on primary sclerosing cholangitis / J.R. Maggs, R.W. Chapman // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 377-383.
16. Mayo M.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus / M.J. Mayo, I. Handem, S. Saldana, et al. // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45(3). – P. 666-674.
17. Namer B. Separate peripheral pathways for pruritus in man / B. Namer, R. Carr, L.M. Johaneck et al. // *J. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 100(4). – P. 2062-2069.
18. Polat M. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology / M. Polat, P. Oztas, M.N. Ilhan et al. // *Am J. Clin Dermatol.* – 2008. – Vol. 9(1). – P. 39-44.
19. Puhl T. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes / T. Puhl, U. Beuers // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12(22). – P. 3487-3495.
20. Reddy B. Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors / B. Reddy // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 23 – 28(17). – P. 4331-4335.
21. Rishe E. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective / E. Rishe, A. Azarm, N.V. Bergasa // *Acta Derm Venereol.* – 2008. – Vol. 88.(1). – P. 34-37.
22. Rust C. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man / C. Rust, G. Sauter, M. Oswald et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30. – P. 135-139.
23. Saray Y. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. / Y. Saray, D. Seçkin, B. Bilezikçi // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20(6). – P. 679-688.
24. Ständer S. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch / S. Ständer, E. Weisshaar, T. Mettang et al. // *Acta Derm Venereol.* – 2007. – Vol. 87(4). – P. 291-294.
25. Souto E. The natural history of pruritus in patients with PBC and effects of medical therapy. E. Souto, R. Jorgensen, K. Lindor // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32. – P. 42A.
26. Tandon P. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus // P. Tandon et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102(7). – P. 1528-1536.
27. Wang H. Involvement of histamine 3 receptor in 5-HT-induced itch in rats / H. Wang et al. // *Journal of the American Academy of Dermatology* // 2007. – Vol. 56(2). – P. AB45.
28. Yosipovitch G. Definitions of itch. In: *Itch: basic mechanisms and therapy.* New York / G. Yosipovitch, M. W. Greaves, A. B. Fleischer, F. McGlone // 2004. – P. 2.

Надійшла до редакції 11.02.2015

TREATMENT OF SKIN ITCHING IN LIVER DISEASES

E.G. Manzhaliy, O.M. Baka

Summary

In the article shows that the itching that is associated with chronic liver diseases has a significant impact on the quality of life of patients. The main mechanisms responsible for itching, mostly still unclear. In the treatment of pruritus in patients with liver diseases with cholestasis first-line drugs are cholestyramine and ursodeoxycholic acid. In their ineffectiveness or the adverse effects development, rifampicin or phenobarbital can be used, with significant pruritus – opioid antahonists . The selective serotonin inhibitor sertaine can be administered as forth-line therapy.

Recent advances in understanding the pathogenesis of pruritus lead to new avenues for the development of more effective treatment strategies. Along with pathogenetic therapy certainly the important role plays the treatment of the disease wich caused cholestasis. When failure pharmacotherapy can be used alternative therapies, including liver transplantation.

Keywords: itch, liver disease, cholestasis, treatment.