



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-82-89

Холестатический кожный зуд у детей

Волынец Г.В., Хавкин А.И.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), 125412, Москва, Талдомская ул., дом 2

Cholestatic pruritus in children

G.V. Volynets, A.I. Khavkin

Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya str., 2

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И. Холестатический кожный зуд у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;168(8): 82–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-82-89

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I. Cholestatic pruritus in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 82–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-82-89

✉ **Corresponding author:**

Волынец Галина Васильевна
Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru
volynetsgv@gmail.com

Волынец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева; *ORCID: 0000-0002-5413-9599*

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr. Sci, chief researcher of the Department of Gastroenterology of the Veltischev; *ORCID: 0000-0002-5413-9599*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Gastroenterology of the Veltischev; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Резюме

Сокращения:

ПСВПХ — прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз;
ДФК — лизофосфатидная кислота;
УДХК — урсодезоксихолевая кислота

Прурит (кожный зуд) — частый симптом, сопровождающий хронический холестаз. Патогенез зуда при холестатических заболеваниях недостаточно изучен. Он может включать специфический нервный путь, регулируемый такими веществами, способными вызвать кожный зуд, как желчные кислоты, опиоиды, серотонин и лизофосфатидная кислота. В исключительных случаях рефрактерный к терапии зуд может привести к необходимости инвазивной терапии, включая трансплантацию печени. В то время как терапевтическое ведение холестатического зуда хорошо известно у взрослых, у детей нет единого мнения в связи со сложностями проведения контролируемых клинических исследований. Стратегия борьбы с холестатическим зудом у детей в настоящее время основана на нескольких направлениях специфической терапии, которая должна быть связана с уходом за кожей и неспецифическим лечением холестаза, включая урсодезоксихолевую кислоту. Прурит следует оценивать максимально объективно во время лечения. Первой линией лечения холестатического зуда является рифампицин. Терапия второй линии обсуждается в каждом конкретном случае. В наиболее тяжелых случаях могут быть предложены инвазивные методы лечения.

Целью данной работы явился обзор патофизиологических механизмов, связанных с холестатическим зудом, и предложение потенциальных терапевтических методов у детей.

Ключевые слова: кожный зуд, холестаз, дети, терапия

Summary

Pruritus (itchy skin) is a common symptom accompanying chronic cholestasis. The pathogenesis of pruritus in cholestatic diseases is not well understood. It may include a specific neural pathway regulated by substances that can cause

skin itching, such as bile acids, opioids, serotonin and lysophosphatidic acid. In exceptional cases, itch refractory to therapy may lead to the need for invasive therapy, including liver transplantation. While the therapeutic management of cholestatic pruritus is well known in adults, children do not agree on the difficulty of conducting controlled clinical trials. The strategy to combat cholestatic pruritus in children is currently based on several areas of specific therapy, which should be associated with skin care and non-specific treatment of cholestasis, including ursodeoxycholic acid. Pruritus should be evaluated during treatment as objectively as possible. The first line of treatment for cholestatic pruritus is rifampicin. Second-line therapy is discussed in each case. In the most severe cases, invasive treatments may be suggested.

The aim of this work was to review the pathophysiological mechanisms associated with cholestatic pruritus in children and suggest potential therapeutic methods.

Keywords: pruritus, cholestasis, children, therapy

Прурит (кожный зуд) является характерным симптомом нескольких серьезных заболеваний, включая холестаз. Холестатический зуд может вызывать ограничения жизнедеятельности до такой степени, что может быть предложена трансплантация печени. Частота и тяжесть зуда варьирует в зависимости от причины холестаза. С особенно тяжелым зудом

у детей, как правило, связаны синдром Алажилия, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВПХ) и, реже, билиарная атрезия и склерозирующий холангит. Несмотря на то, что терапевтическое лечение холестатического зуда хорошо известно у взрослых пациентов, в настоящее время по вопросам лечения у детей нет единого мнения [1, 2].

Патофизиология холестатического зуда

Нейрональные пути

Патофизиология холестатического зуда плохо изучена. Был охарактеризован лишь один нейрональный путь, специфически вовлеченный в проводимость сигналов зуда. Он начинается с медленных проводящих афферентных С-волокон, которые чувствительны к активации таких эндогенных и экзогенных веществ, как гистамин [3]. Параллельно с восходящими сенсорными путями нисходящие центральные регуляторные пути опосредуются опиоидами и серотонином, как в случае с путями передачи боли. Два пути (проприоцептивный и ноцицептивный) различны, но они параллельны и связаны механизмом взаимного торможения. Ингибирование происходит в заднем роге

спинного мозга через афферентные нейроны и/или нисходящие регуляторные сигналы [7].

Специфические медиаторы, вовлеченные в возникновение холестатического зуда, окончательно не идентифицированы. Они могут включать в себя накопление специфических веществ, вызывающих зуд, предположительно присутствующих в желчи (прежде всего, желчные кислоты), с повышенными концентрациями их в плазме вследствие холестаза, стимуляцией периферических чувствительных волокон в кожных нервных окончаниях и/или нарушением гомеостаза центральных регуляторных систем (серотонергические или опиоидергические системы).

Медиаторы зуда

Желчные кислоты

Холестатический зуд, по крайней мере частично, объясняется стимуляцией кожных нервных окончаний вследствие задержки желчных кислот в коже. Недавние исследования позволяют предположить, что возбуждающее действие желчных кислот происходит при ко-активации мембранного рецептора TGR5 (экспрессируемого начальным периферическим афферентным нейроном) и кальциевого канала TRPA1, вызывая деполяризацию волокна [8, 9].

Интенсивность зуда уменьшается с помощью терапии, направленной на снижение концентрации

желчных кислот в сыворотке крови, независимо от того, вводятся ли перорально в виде хелаторов (холестирамин), назобилиарного дренажа или хирургического отведения желчи [10]. Кроме того, пациенты, страдающие первичным дефицитом желчных кислот, испытывают кожный зуд, несмотря на гепатоцеллюлярный холестаз, и у этих пациентов сообщалось об усилении зуда в случаях передозировки желчных кислот [11]. Корреляция между концентрацией желчных кислот в сыворотке крови и интенсивностью зуда еще не установлена.

Опиоиды

Опиоиды, как эндогенные (мет-энкефалин и лей-энкефалин), так и экзогенные (морфин и производные морфина), могут влиять на сигнальные пути, участвующие в возникновении зуда, через свои центральные рецепторы, расположенные в заднем роге спинного мозга [12].

Эта модуляция происходит при взаимодействии между проприоцептивным и ноцицептивным путями. Передача сигналов зуда контролируется ингибированием афферентных болевых нейронов, которые сами ингибируются высвобождением опиоидов. Таким образом, морфий, как

опиоидный агонист, может вызывать зуд. Этот зуд частично обратим после введения таких антагонистов морфина, как налоксон, эффективность которого против холестатического зуда была продемонстрирована в нескольких небольших

клинических исследованиях [13–15]. Повышение концентрации эндогенных опиоидов в плазме отмечалось у пациентов, страдающих холестатическим зудом, но опять-таки корреляция не была очевидной [16].

Серотонин

Серотонин является нейромедиатором в центральной нервной системе. Он активен в ноцицептивной регуляции и в регуляции сигнальных путей зуда.

По-видимому, у пациентов с хроническим холестазом нарушен гомеостаз серотонинергической системы и изменены и передача сигналов, и восприятие зуда [17].

Лизофосфатидная кислота

Недавно, как вещество, вызывающее зуд, была идентифицирована лизофосфатидная кислота (ЛФК) — нейронный активатор, участвующий в передаче нейропатической боли. ЛФК вырабатывается из лизофосфатидилхолина ферментом аутоаксином (АТХ) — лизофосфолипазой, участвующей в ангиогенезе и развитии нейронов. Внутривенная инъекция ЛФК также вызывает зуд у мышей [18]. В нескольких исследованиях

пациентов с холестазом было продемонстрировано, что увеличение АТХ (коррелирующее с уровнем ЛФК в плазме), пропорционально интенсивности зуда [19, 20]. Корреляция между снижением АТХ и уменьшением интенсивности зуда была обнаружена после лечения рифампицином или отведением желчи из желчевыводящих путей, что делает рифампицин первым медиатором, коррелирующим с интенсивностью зуда [21].

Гистамин

Кожный зуд при крапивнице, экземе, в основном, обусловлен гистамином. Кожные чувствительные афферентные волокна реагируют на гистамин через специфический рецептор H1-R. Хотя в некоторых случаях хронического холестаза сообщалось о повышении концентрации гистамина в сыворотке крови, гистамин, по-видимому, не является специфическим медиатором при холестатическом зуде,

о чем свидетельствуют отсутствие характерных кожных признаков и неэффективность антигистаминных препаратов при лечении холестаза [22].

Таким образом, происхождение холестатического зуда представляется многофакторным, с участием несколько медиаторов, некоторые из которых играют поддерживающую роль, а другие — роль сдерживающую.

Количественная оценка интенсивности зуда

Неотъемлемым аспектом оптимального лечения зуда является объективная оценка его интенсивности. Однако количественное определение интенсивности зуда, особенно у детей, затруднено. Кроме того, интенсивность зуда может варьировать в зависимости от циркадного ритма, температуры и влажности окружающей среды, настроения и активности ребёнка.

В практике не существует проверенных клинических инструментов или биологических маркеров оценки интенсивности зуда, кроме визуальной аналоговой шкалы, предложенной группой Питера Уиттингтона (рисунок 1) [23].

Чтобы дополнить визуальную шкалу, заполненную ребенком и/или (в зависимости от возраста) его родителями, интенсивность зуда можно оценить путем опроса и клинического обследования, оценки зудящих повреждений кожи, наблюдений за поведенческими реакциями и оценки качества сна путем определения количества ночных пробуждений. Совокупность баллов, объединяющая параметры, такие как 5-мерная шкала зуда или опубликованный итоговый отчет о зуде (ItchRO), дают более точную оценку интенсивности зуда (таблица 1) [24, 25].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ

Неспецифические методы лечения

Общие мероприятия

Независимо от причины зуда, с самого начала лечения должны быть приняты различные общие мероприятия. К ним относятся лечение кожного ксероза (ежедневное нанесение смягчающих средств на кожу, использование с теплой температурой воды коротких душей вместо горячих ванн), предотвращение царапин на пораженных

участках кожи и избегание ношений определенных тканей (например, шерсть), которые усиливают зуд. Для любых других состояний, связанных с холестатическим зудом, следует применять специальные методы лечения, которые должны проводиться, если это необходимо, специалистом.

Рисунок 1.
Аналоговая визуальная шкала количественного определения зуда. Оценка от 0 (без зуда) до 10 (экстремальный зуд).

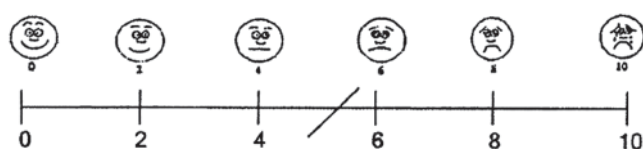


Таблица 1.
5-ти мерная шкала зуда

5-ти мерная шкала зуда							
Длительность зуда	Сколько часов в день вы испытывали зуд в последние 2 недели?						
	Менее чем 6 часов в день	6–12 часов в день	12–18 часов в день	18–23 часов в день	Весь день		
	баллы	1	2	3	4	5	
Степень	Пожалуйста, оцените интенсивность вашего зуда за последние 2 недели						
	Полностью разрешен	Лёгкий	Умеренный	Тяжёлый	Невыносимый		
	баллы	1	2	3	4	5	
Динамика	За последние 2 недели зуд стал лучше или хуже по сравнению с предыдущим месяцем?						
	Полностью разрешен	Значительно лучше, но все еще присутствует	Немного лучше, но все еще присутствует	Без изменений	Ухудшился		
	баллы	1	2	3	4	5	
Ограничения жизнедеятельности	Оцените влияние вашего зуда на следующие действия за последние 2 недели						
	сон	Никогда не влияет на сон	Иногда задержки засыпания	Часто задержки засыпания	Задерживает засыпание, иногда будит меня ночью	Задерживает засыпание и часто будит меня ночью	
	баллы	1	2	3	4	5	
	Досуг / общество	Никогда не влияет на эту деятельность	Редко влияет на эту деятельность	Изредка влияет на эту деятельность	Часто влияет на эту деятельность	Всегда влияет на эту деятельность	
	баллы	1	2	3	4	5	
	Домашняя работа / поручения	1	2	3	4	5	
	Работа / школа	1	2	3	4	5	
	Отметьте, присутствовал ли зуд в следующих частях вашего тела за последние 2 недели. Если части тела нет в списке, выберите ту, которая ближе всего анатомически.						
	Голова/волосистая часть головы			Споны/пальцы ног			
	Лицо			Подошвы			
Грудь			Ладони				
Живот			Пальцы рук				
Спина			Предплечья,				
Распределение поражённых поверхностей тела	Ягодицы			Верхняя часть рук			
	Бёдра			Точки контакта с одеждой (например, пояс, нижнее бельё)			
	Верхняя часть ног			Пах			
	подсчитывается количество затронутых частей тела (потенциальная сумма 0–16), а сумма сортируется по пяти баллам: сумма 0–2 = 1 балл, сумма 3–5 = 2 балла, сумма 6–10 = 3 балла, сумма 11–13 = 4 балла, сумма 14–16 = 5 баллов.						

Урсодезоксихолевая кислота

Детям с хроническим холестазом широко назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в суточной дозе 600 мг/м² в сутки. Эта гидрофильная третичная кислота увеличивает скорость абсорбции

гидрофобных желчных кислот [26, 27]. Тем не менее, её эффективность при хронических холестатических заболеваниях у детей, в частности для уменьшения зуда при ПСВПХ, мало эффективна [28–30].

Специфические методы лечения

Было предложено несколько лекарственных препаратов для лечения холестатического

зуда, которые различаются по механизму действия.

Лекарственные препараты, влияющие на обмен желчных кислот

Рифампицин. Рифампицин, агонист PXR (рецептор прегнана X), является индуктором ферментов цитохрома P450 и, в частности, CYP3A4. Он

противодействует холестатическому зуду за счёт усиления метаболизма веществ, вызывающих зуд, и выведению их гидроксилированных форм через

почки [31]. Кроме того, антибактериальный эффект рифампицина в кишечнике потенциально может изменить кишечный метаболизм веществ, вызывающих кожный зуд. Учитывая, что лечение хорошо переносится, рифампицин считается лечением первой линии холестатического зуда у детей [32–35]. Назначается рифампицин в начальной дозе 5 мг/кг ежедневно в один или два приема. В соответствии с клиническим ответом, доза может быть увеличена с шагом 2 мг/кг, максимум до 20 мг/кг в сутки.

Поскольку у взрослых были зарегистрированы случаи лекарственного гепатита, связанного с рифампицином, может потребоваться контроль уровня трансаминаз в сыворотке крови в течение нескольких недель после начала лечения рифампицином [36].

Холестирамин. Холестирамин является ионообменной смолой, которая улавливает желчные кислоты и, вероятно, другие вещества, вызывающие зуд, в кишечнике. Он действует путем уменьшения кишечной реабсорбции желчных кислот, тем самым увеличивая их экскрецию с калом. Тем не менее, холестирамин обладает низкой эффективностью, когда с желчью в кишечник выделяется лишь небольшое количество желчных кислот, что имеет место при большинстве тяжелых холестатических заболеваний у детей (билиарная атрезия, синдром Алажилля, ПСВПХ 1 и 2 типа). Не всегда имеющаяся эффективность и плохая переносимость (тошнота, запор, диарея, ацидоз) ограничивают его применение у детей [37, 38].

Лекарственные средства, модулирующие центральную передачу зуда

Опиоидные антагонисты. Лечение холестатического зуда с помощью налоксона (внутривенно) или налтрексона (per os), что потенциально предполагает хороший эффект, оценивалось в небольших исследованиях у детей [13–15]. Эти две молекулы блокируют биологический эффект опиоидов (которые имеют разрешающую активность в отношении нейрональной передачи сигналов зуда) на уровне центральных рецепторов в задней части спинного мозга. Налтрексон использовался в дозах от 0,25 до 5 мг/кг с максимумом 50 мг/день.

Ингибиторы обратного захвата серотонина. Несколько клинических исследований у взрослых показали эффективность сертралина, ингибитора обратного захвата серотонина, при

Новые препараты. Новые препараты для лечения тяжелого холестатического зуда у взрослых и детей в настоящее время проходят испытания II/III фазы клинических испытаний. К ним относятся ингибиторы натрий-зависимого переносчика желчных кислот (apical sodium-dependent BA transporter — ASBT), расположенного в терминальном отделе подвздошной кишки. ASBT — ключевой элемент энтерогепатической циркуляции желчных кислот. ASBT обеспечивает активную реабсорбцию желчных кислот в пищеварительном тракте, которые затем попадают в портальное кровообращение и повторно захватываются гепатоцитами. За счет ингибирования реабсорбции желчных кислот в подвздошной кишке и их экскреции с калом, эти молекулы эффективно выполняют химическое выведение желчи. Сообщается о положительных результатах применения ингибиторов ASBT у взрослых с первичным билиарным холангитом [39]. В двух предварительных исследованиях у детей с синдромом Алажилля или с различными хроническими холестатическими заболеваниями сообщаются противоречивые результаты [40, 41]. Эти исследования доступны по адресу <https://www.clinicaltrials.gov>.

Другая стратегия таргетной фармакотерапии. У детей с ПСВПХ 2 типа, имеющих специфические миссенс мутации в гене *ABCB11*, in vitro был протестирован 4-фенилбутират (4-PB). Лечение 4-PB сопровождалось каналикулярной реэкспрессией BSEP in vitro (эффект шаперона) и улучшением холестаза и зуда у этих пациентов [42].

холестатическом зуде [43, 44]. Пилотное исследование у детей показало, что у пациентов, страдающих рефрактерным к лечению рифампицином в максимальной дозе холестатическим кожным зудом, значительное улучшение зуда наблюдалось у 50% пациентов в первые три месяца лечения [45]. Считается, что действие сертралина на зуд опосредуется повышением центрального серотонинергического тонуса, который сам регулирует сигнальные пути зуда прямо или косвенно через ноцицептивную передачу. Первоначально сертралин назначался в дозе 1 мг/кг в сутки, которая постепенно увеличивалась до максимальной дозы 4 мг/кг в сутки в зависимости от клинического ответа. Не рекомендуется при печеночной недостаточности.

Инвазивные терапевтические подходы к терапии

Инвазивные методы лечения могут быть рассмотрены при неэффективности терапевтических способов лечения.

Отведение желчи/изоляция подвздошной кишки. Хирургическое внутреннее или наружное выведение желчи или хирургическая изоляция подвздошной кишки могут быть выполнены у пациентов, страдающих рефрактерным к консервативному лечению холестатическим зудом с целью уменьшения реабсорбции желчных кислот в подвздошной кишке (прерывание энтерогепатической циркуляции) и снижения их концентрации в сыворотке. Эффективность плохо

предсказуема, но обнадеживающие результаты были зарегистрированы при ПСВПХ 1 и 2 типа [46]. Априорный тест эффективности этой стратегии с помощью эндоскопического назобилиарного дренажа целесообразен перед выполнением хирургического выведения желчи. Кроме того, эндоскопический назобилиарный дренаж может быть использован для лечения приступов доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза [47, 48].

Экстракорпоральный диализ крови: (система рециркуляции молекулярного адсорбента — Molecular Adsorbent Recirculating System — MARSTM).

MARSTM — это процедура экстракорпоральной очистки крови и удаления вызывающих зуд компонентов, связанных с альбумином (желчных кислот и других, еще недостаточно идентифицированных, медиаторов). Эффективность метода при рефрактерном холестатическом зуде была отмечена у взрослых с первичным билиарным холангитом (также известным как первичный билиарный цирроз), внутривенным холестазом беременных и у детей с хроническим гепатитом С [49, 50].

Однако, инвазивный и тяжёлый характер процедуры, сопровождающийся катетеризацией центральной вены и госпитализацией в отделение интенсивной терапии, в сочетании с транзитной эффективностью в течение нескольких

недель, — ограничивают показания к применению этого метода лечения у детей.

Альтернативно, как более доступная процедура, предлагается плазмаферез. Однако сообщения о эффективности его использовании для уменьшения холестатического зуда ограничиваются взрослыми пациентами [51].

Трансплантация печени. Для детей с рефрактерным к лечению и трудноизлечимым холестатическим зудом может проводиться, как оставшийся вариант, трансплантация печени. В свете серьезного негативного влияния кожного зуда на качество жизни у некоторых детей, этот метод может быть использован и при отсутствии печеночной недостаточности.

Терапевтические рекомендации

Разнообразие методов терапии, предлагаемых для лечения детей с хроническим холестазом, отражает неопределенность патофизиологических механизмов, отсутствие знаний о всех вовлеченных медиаторах, вызывающих кожный зуд, и трудностей, связанных с клиническими исследованиями у детей с целью оценки различных методов лечения. Эти трудности можно объяснить несколькими факторами, в частности субъективным характером ощущения зуда, отсутствием специфических биомаркеров и редкостью холестатических заболеваний у детей.

В отсутствие контролируемых исследований трудно установить рекомендации по лечению холестатического зуда у детей. Тем не менее, для детей с холестатическим зудом предлагается следующий терапевтический подход [52]:

- всегда следует осуществлять уход за кожей (в том числе увлажнение) и общие профилактические мероприятия;
- важное значение имеет лечение причины холестаза, особенно в случаях внепеченочной обструкции. неспецифическим лечением хронического холестаза является использование УДХК, учитывая её желчегонную активность;

- в качестве терапии первой линии рекомендуется рифампицин;
- если зуд не поддается лечению, несмотря на лечение рифампицином и выполнение общих лечебных мероприятий, необходима оценка в специализированном отделении для определения последующей стратегии терапевтической помощи;
- в качестве во второй линии терапии могут быть использованы сертралин и опиоидные антагонисты (наллоксон);
- инвазивные процедуры следует обсуждать в каждом конкретном случае в зависимости от характера заболевания и предпочтений пациента/семьи. В случаях ПСВПХ 1 или 2 типа предпочтительным обычно является выведение желчного протока;
- когда рефрактерный к лечению кожный зуд сильно влияет на качество жизни, возможна трансплантация печени.

В заключение, демонстрация эффективности новых лекарственных препаратов, разрабатываемых в настоящее время, может изменить терапевтическую стратегию холестатического зуда в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинко-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения». № госрегистрации АААА-А18-118051790107-2

Литература | References

1. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51 (2): 237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
2. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2017 May 21; 23 (19): 3418–3426. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
3. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet.* 2003;361 (9358): 690–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12570-6
4. Kremer AE, Feramisco J, Reeh PW, Beuers U, Oude Elferink RP. Receptors, cells and circuits involved in pruritus of systemic disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842 (7): 869–92. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.02.007.
5. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature.* 2007; 448 (7154): 700–3. DOI: 10.1038/nature06029
6. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest.* 2006; 116 (5): 1174–86. DOI: 10.1172/JCI28553
7. Schmelz M. A neural pathway for itch. *Nat Neurosci.* 2001; 4 (1): 9–10. DOI: 10.1038/82956

8. Alemi F, Kwon E, Poole DP, et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest.* 2013; 123 (4): 1513–30. doi: 10.1172/JCI64551.
9. Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, Poole DP, et al. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology.* 2014; 147 (6): 1417–28. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.042.
10. Jankowska I, Czubkowski P, Kaliciński P, et al. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58 (1): 92–5. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a9097c.
11. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology.* 2009; 137 (4): 1310–1320. e1–3. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.043.
12. Schmelz M. Itch-mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci.* 2002; 28 (2): 91–6. PMID: 11858946
13. Chang Y, Golkar L. The use of naltrexone in the management of severe generalized pruritus in biliary atresia: report of a case. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25 (3): 403–4. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00699.x.
14. Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Zevit N, Shapiro R, Shamir R. Pruritus responsive to naltrexone in a patient with cholestatic liver disease. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13 (2): 111–2. PMID: 21443039
15. Zellos A, Roy A, Schwarz KB. Use of oral naltrexone for severe pruritus due to cholestatic liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51 (6): 787–9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181eb5ac0.
16. Spivey JR, Jorgensen RA, Gores GJ, Lindor KD. Methionine-enkephalin concentrations correlate with stage of disease but not pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89 (11): 2028–32. PMID: 7942730
17. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35 (2): 89–97. PMID: 21809485
18. Hashimoto T, Ohata H, Momose K. Itch-scratch responses induced by lysophosphatidic acid in mice. *Pharmacology.* 2004; 72 (1): 51–6. DOI: 10.1159/000078632
19. Kremer AE, Gonzales E, Schaap FG, et al. Serum Autotaxin Activity Correlates With Pruritus in Pediatric Cholestatic Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (4): 530–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000001044.
20. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, et al. 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.
21. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, et al. 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.
22. Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentrations in chronic cholestatic liver disease. *Gut.* 1990; 31 (1): 96–9. DOI: 10.1136/gut.31.1.96
23. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1988; 95 (1): 130–6. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90301-0
24. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (3): 587–93. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x.
25. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, et al. Development of a Novel Tool to Assess the Impact of Itching in Pediatric Cholestasis. *Patient.* 2018; 11 (1): 69–82. doi: 10.1007/s40271-017-0266-4.
26. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3 (6): 318–28. DOI: 10.1038/ncpgasthep0521
27. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36 Suppl 1: S3–12. doi: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3.
28. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology.* 2010; 51 (5): 1645–55. doi: 10.1002/hep.23539.
29. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1997; 25 (3): 519–23. DOI: 10.1002/hep.510250303
30. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonneville M, Sfeir R, Gottrand F. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): e1236–41. doi: 10.1542/peds.2008-0986.
31. Wietholtz H, Marschall HU, Sjövall J, Matern S. Stimulation of bile acid 6 alpha-hydroxylation by rifampin. *J Hepatol.* 1996; 24 (6): 713–8. PMID: 8835747
32. Cynamon HA, Andres JM, Iafate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1990;98 (4):1013–6. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90027-x
33. El-Karaksy H, Mansour S, El-Sayed R, El-Raziky M, El-Koofy N, Taha G. Safety and efficacy of rifampicin in children with cholestatic pruritus. *Indian J Pediatr.* 2007; 74 (3): 279–81. DOI: 10.1007/s12098-007-0044-8
34. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology.* 1988; 94 (2): 488–93. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90442-8
35. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29 (4): 442–7. PMID: 10512405
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. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90335-v
37. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57 (2): 149–54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297e384.
38. Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U, Hansen BE, et al. The potent bile acid sequestrant colestevlam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010; 52 (4): 1334–40. doi: 10.1002/hep.23821.
39. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet.* 2017; 389 (10074): 1114–1123. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30319-7.

40. Baker A, Kelly D, McClean P, Karthikeyan P, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study (IMAGO) of LUM001, a novel inhibitor of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT), in paediatric patients with Alagille syndrome (ALGS). *J Hepatol*. 2015; 62 (2): 235–62. DOI: 10.1016/S0168-8278(15)30150-1
41. Baumann U, Lacaille F, Sturm E, et al. The Ileal Bile Acid Transport inhibitor A4250 decreases pruritus and serum bile acids in cholestatic liver diseases — an ongoing multiple dose, open-label, multicentre study. *J Hepatol*. 2017; 66: 63–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30445-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30445-2)
42. Gonzales E, Grosse B, Cassio D, Davit-Spraul A, Fabre M, Jacquemin E. Successful mutation-specific chaperone therapy with 4-phenylbutyrate in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol*. 2012; 57 (3): 695–8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.017.
43. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (12): 2736–41. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98 (12): 2736–41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x
44. 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
45. Thébaut A, Habes D, Gottrand F, Rivet C, Cohen J, Debray D, Jacquemin E, Gonzales E. Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (3): 431–435. doi: 10.1097/MPG.0000000000001385.
46. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg*. 1998; 33 (2): 220–4. DOI: 10.1016/S0022-3468(98)90435-3
47. Choudhury A, Kulkarni AV, Sahoo B, Bihari C. Endoscopic nasobiliary drainage: an effective treatment option for benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *BMJ Case Rep*. 2017; 2017. pii: bcr-2016-218874. doi: 10.1136/bcr-2016-218874.
48. Yakar T, Demir M, Gokturk HS, Unler Kanat AG, Parlakgumus A, Ozer B, Serin E. Nasobiliary Drainage for Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis in Patients Refractory to Standard Therapy. *Clin Invest Med*. 2016; 39 (6): 27522. PMID: 27917812
49. Macia M, Avilés J, Navarro J, Morales S, García J. Efficacy of molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med*. 2003; 114 (1): 62–4. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01354-2
50. Schaefer B, Schaefer F, Wittmer D, Engelmann G, Wenning D, Schmitt CP. Molecular Adsorbents Recirculating System dialysis in children with cholestatic pruritus. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27 (5): 829–34. doi: 10.1007/s00467-011-2058-8.
51. Krawczyk M, Liebe R, Wasilewicz M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz P. Plasmapheresis exerts a long-lasting antipruritic effect in severe cholestatic itch. *Liver Int*. 2017; 37 (5): 743–747. doi: 10.1111/liv.13281.
52. Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42 (2): 103–109. doi: 10.1016/j.clinre.2017.08.007.