Клиническая дерматология и венерология
2023, Т. 22, № 5, с. 524-530
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051524

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2023, Vol. 22, No. 5, pp. 524-530
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051524

Современные подходы к лечению почесухи взрослых

© Е.С. КРАСИЛЬНИКОВА, О.Н. ЗАЙНУЛЛИНА, З.Р. ХИСМАТУЛЛИНА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Почесуха взрослых представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся приступообразным появлением кожных высыпаний по типу папуловезикул, интенсивного и изнуряющего зуда. Патофизиология заболевания до конца не изучена, отмечается увеличение устойчивости к традиционной терапии, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований по изучению различных методов лечения при данном дерматозе. Представляем обзор отечественных и зарубежных научных исследований по использованию системной и наружной терапии почесухи взрослых, в том числе узловатой почесухи. В частности, современное лечение почесухи взрослых проводится антигистаминными препаратами, топическими стероидами, ингибиторами кальциневрина, фото- и биологической терапией. Приведены данные литературы об эффективности и безопасности использования различных лекарственных средств в терапии данного дерматоза, включая возможности таргетной терапии, с учетом степени тяжести поражения кожи. Множество патогенетических механизмов, обусловливающих возникновение почесухи, указывает на недостаточность лишь одного метода лечения. Для достижения оптимальных результатов, продолжительной клинической ремиссии и повышения качества жизни пациентов следует использовать мультимодальную терапию почесухи взрослых, включая системное и местное лечение. Необходим дальнейший целенаправленный поиск безопасных и эффективных методов комплексного лечения данного заболевания.

Ключевые слова: *почесуха взрослых, зуд, системная терапия, местная терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Красильникова Е.С. — https://orcid.org/0000-0001-6660-3865
Зайнуллина О.Н. — https://orcid.org/0000-0002-6366-3595
Хисматуллина З.Р. — https://orcid.org/0000-0001-8674-2803
Автор, ответственный за переписку: Зайнуллина О.Н. — e-mail: olisenok@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Красильникова Е.С., Зайнуллина О.Н., Хисматуллина З.Р. Современные подходы к лечению почесухи взрослых. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(5):524–530. https://doi.org/10.17116/klinderma202322051524

Current approaches to the treatment of prurigo in adults

© E.S. KRASIL'NIKOVA, O.N. ZAINULLINA, Z.R. HISMATULLINA

Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

ABSTRACT

Prurigo in adults is a chronic inflammatory skin disease characterized by paroxysmal skin rashes like papulovesicle, intensive and devastating itching. Disease pathophysiology has not been fully studied, while the resistance to the traditional therapy is increasing, that underlines the necessity of further research to study various treatment methods of this dermatosis. The review of domestic and foreign researches about the use of systemic and external therapy of prurigo in adults is presented. In particular, current treatment of prurigo in adults is conducted with antihistamines, topical steroids, calcineurin inhibitors, photo and biological therapy. The literature data about efficacy and safety of various medicines' use in therapy of this dermatosis, including possibility of target therapy with the consideration of skin damage severity, are shown. A great number of pathogenetic mechanisms causing prurigo indicates that only one treatment method is insufficient. The multimodal therapy of prurigo in adults, including systemic and external treatment, should be used to achieve optimal results, long-term clinical remission and improve life quality of patients. The further targeted search of safe and effective methods for comprehensive treatment of this disease is necessary.

Keywords: *prurigo in adults, itching, systemic therapy, topical therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Krasil'nikova E.S. — https://orcid.org/0000-0001-6660-3865
Zainullina O.N. — https://orcid.org/0000-0002-6366-3595
Hismatullina Z.R. — https://orcid.org/0000-0001-8674-2803
Corresponding author: Zainullina O.N. — e-mail: olisenok@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Krasil'nikova ES, Zainullina ON, Hismatullina ZR. Current approaches to the treatment of prurigo in adults.
Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2023;22(5):524–530. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202322051524

Почесуха взрослых относится к группе нейродерматозов, проявляется высыпаниями на коже по типу папуловезикул, папул, узлов или бляшек, характеризуется интенсивным и изнуряющим зудом. Отдельно в данной группе выделяют почесуху узловатую, проявляющуюся шаровидными плотными папулами и узлами, локализующимися симметрично на коже разгибательных поверхностей конечностей [5].

Возникновение хронической почесухи связано с усилением цикла «зуд-расчесывание» ввиду сенситизации нервных волокон кожи и нейроиммунной дисрегуляции, обусловленной взаимодействием чувствительных нейронов и различных клеток иммунной системы посредством провоспалительных медиаторов и пруритогенов, причем исходной причиной появления зуда могут быть различные факторы [65]. Чувствительные нейроны выделяют нейропептиды (субстанция Р и др.), активирующие клетки иммунной системы, такие как эозинофилы, базофилы, Th2-лимфоциты, которые, в свою очередь, продуцируют гистамин, простагландины, протеазы, цитокины и иные медиаторы, способные влиять на активность чувствительных нейронов кожи и способствующие развитию хронического кожного зуда и характерному поражению кожи при почесухе. В настоящее время узловатую почесуху, как и атопический дерматит, и ряд других дерматозов, относят к заболеваниям, в патогенезе которых основную роль играет Т2-воспаление. Продемонстрировано, что ИЛ-31 является одним из основных пруритогенных медиаторов, а ИЛ-4 и ИЛ-13 могут играть роль в развитии хронического зуда посредством сенситизации чувствительных нейронов к различным раздражителям [66]. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-13 могут способствовать фибротическим изменениям в коже посредством усиления продукции TGF-β – одного из ключевых медиаторов формирования внеклеточного матрикса и ремоделирования тканей [67].

Таким образом, существует множество патогенетических механизмов, обусловливающих возникновение узловатой почесухи, что указывает на недостаточность одного лишь метода лечения [1], в большинстве случаев только системная терапия обеспечивает достаточную эффективность [2].

Арсенал препаратов при лечении почесухи взрослых, в том числе узловатой почесухи, состоит в основном из антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов (ТКС), топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), фототерапии. Для достижения оптимальных результатов следует использовать мультимодальную терапию, включая системное и местное лечение, но важно отметить, что многие опции системной терапии применяются у больных с почесухой «вне инструкции» [3]. По мере того как научные знания о патогенезе почесухи расширяются, появляются новые методы лечения, нацеленные на на конкретные патогенетические медиаторы этого заболевания [4].

Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пруриго [5] регламентируют использовать антигистаминные препараты при лечении почесухи взрослых. Антигистаминные препараты первого поколения (Н1-гистаминные препараты) имеют ряд побочных действий: сонливость, эффекты, напоминающие действие атропина (сухость во рту, запоры), и др. Заслуживают внимания антигистаминные препараты второго поколения (лоратадин, дезлоратадин, цетиризин, левоцетиризин и др.) с минимальным седативным эффектом при отсутствии влияния на холиновые и серотониновые рецепторы [6—8].

В настоящее время спектр лекарственных препаратов с противозудным эффектом существенно расширился [9]. Например, агонисты и антагонисты катионных каналов переменного рецепторного потенциала (TRP) стали перспективным средством борьбы с данным субъективным симптомом, поскольку TRPV1, TRPM8, TRPA1 и TRPV3 участвуют в развитии зуда (при воздействии гистамина, каннабиноидов, гипертермии, в гиперацидных условиях), вызывая высвобождение пруритогенных нейропептидов, включая субстанцию Р [10]. Наружное нанесение капсаицина (0,025—0,3%) активирует и со временем истощает каналы TRPV1, уменьшая зуд при различных вариантах пруриго. Однократное применение пластыря с капсаицином 8% снижает интенсивность зуда, а порой и избавляет от него [11].

Разработана новая концепция лечения, включающая такие препараты, как ингибиторы рецептора нейрокинина 1 (NK1r), опиоидных рецепторов и рецепторов IL-31 [12]. Антагонисты опиоидных рецепторов и рецептора NK1r представляют 2 новых семейства терапевтических агентов с более низким профилем токсичности, которые могут более эффективно лечить почесуху, чем препараты антицитокиновой терапии [13].

В частности, сообщается об успешном использовании при почесухе антагонистов рецептора NK1r препаратами апрепитант [14] и серлопитант [15]. Субстанция Р участвует в периферической и центральной передаче сигналов зуда и связывается с рецептором NK1r [16]. Последний экспрессируется во многих типах клеток кожи, напрямую и опосредованно участвующих в реализации ощущения зуда. В то же время проведенное исследование не показало существенной разницы между применением апрепитанта и плацебо в отношении зуда у больных почесухой [17].

Зуд при почесухе может быть опосредован эндогенными или экзогенными опиоидами посредством активации спинальных опиоидных рецепторов. Этот эффект ингибируется антагонистами опиоидов, что значительно облегчает зуд при пруриго [18]. Антагонистом опиоидных рецепторов яв-

ляется налтрексон. При терапии налтрексоном наблюдался значительный эффект в виде уменьшения зуда и элиминации морфологических элементов. При этом каждый 3-й пациент сообщил о побочных эффектах, среди которых наиболее распространенным была тошнота. Ингибиторы NK1r и антагонисты опиоидных рецепторов могут не иметь универсального клинического применения из-за их стоимости и различной эффективности в зависимости от спектра тяжести почесухи [19].

В реальных условиях пациентам с почесухой, в том числе узловатым пруриго, часто требуется комбинация местных и пероральных препаратов. Это приводит к снижению тяжести поражения, хотя отдельные схемы комбинаций не давали статистически значимых результатов при проведении исследований [1]. Целый арсенал наружных средств (сильные ТКС, ТИК, аналог витамина D, капсаицин) [3], фототерапия [20] и системные препараты (метотрексат, циклоспорин, прегабалин, габапентин и талидомид) [21—25] опробованы при лечении почесухи с переменными результатами.

Талидомид обладает седативными, иммуномодулирующими и антиангиогенными свойствами. Противозудный эффект талидомида, возможно, является многофакторным и обусловлен нейромодуляцией (например, снижением восприятия раздражителей) и иммуномодуляцией (например, противовоспалительным действием). Однако талидомид обладает сильным тератогенным действием и может вызывать поражение периферических нервов, чем, в принципе, и обусловлено влияние при почесухе [26]. Установлено, что наиболее частым побочным эффектом талидомида была нейропатия [27], поэтому его можно использовать только относительно короткий период [28]. У большинства пациентов с почесухой, получающих талидомид, нейропатия была обратима после отмены препарата, но известны данные о потенциально необратимых явлениях нейропатии, о чем важно информировать пациентов перед началом лечения [29]. Показано, что риск периферической нейропатии был связан с суточной, а не с кумулятивной дозой препарата [30].

Сообщается о лечении почесухи взрослых комплексным методом с использованием нортриптилина (при легкой степени), метотрексата (при умеренной степени) и талидомида (при тяжелой степени) в сочетании с доксепином [1].

Прегабалин является противосудорожным средством с обезболивающими свойствами. Точный механизм действия препарата неясен, но доказано, что прегабалин ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга. В результате повышается порог возбуждения нейронов зудящими стимулами [31]. Лечение прегабалином при почесухе показало высокую эффективность со статистически значимым снижением зуда по ВАШ [32].

Достаточно успешно в лечении узловатой почесухи используются генно-инженерные биологические препараты. Немолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к рецептору IL-31 A, которое блокирует связывание IL-31 с его рецептором и тем самым ингибирует передачу сигнала [33, 34]. Показано, что IL-31 играет ключевую роль в опосредовании зуда при узловатой почесухе [35]. Гистопатологическое исследование биоптатов кожи больных почесухой показало 50-кратную активацию экспрессии мРНК IL-31 [36]. Доказано, что количество дермальных клеток (в основном тучных клеток и макрофагов), экспрессирующих IL-31RA, увеличивается и коррелирует с интенсивностью зуда [37]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения подкожного введения немолизумаба показало достоверное снижение зуда у больных с хроническим течением узловатой почесухи [38].

Принимая во внимание многообещающие результаты использования дупилумаба, немолизумаба и серлопитанта в отношении снижения зуда, кажется естественным, что эти препараты могут стать терапией первой линии в будущем, заменив обычные иммунодепрессанты, которые наиболее часто используются сегодня, но с меньшей эффективностью [39]. Дупилумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее передачу сигнала от ИЛ-4 и ИЛ-13 посредством связывания с ИЛ-4Ra [68]. В настоящее время дупилумаб является единственным таргетным лекарственным препаратом среди представленных в данном обзоре опций системной терапии, одобренным для применения у взрослых пациентов с узловатой почесухой в России и других странах [69, 70]. Применение дупилумаба у взрослых пациентов с узловатой почесухой, у которых отмечался недостаточный ответ на терапию топическими лекарственными препаратами, в рамках клинических исследований фазы III сопровождалось значимым снижением интенсивности кожного зуда и поражения кожи (количества узлов) уже к 12 неделе лечения, которое усиливалось к 24 неделе терапии, и характеризовалось приемлемым профилем безопасности, схожим с ранее зарегистрированными показаниями [68].

Таким образом, антицитокиновая терапия, таргентно нацеленная на ключевые участники иммунологического каскада, является важнейшим компонентом лечения узловатой почесухи [40—42].

В последние годы для лечения почесухи широко применяется метотрексат. В основе иммуномодулирующего действия метотрексата лежат индукция апоптоза быстропролиферирующих клеток, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов

IL-1 и ФНО-α, а также IL-10, IL-12, IL-22, ИФН-γ и других медиаторов [43]. Противовоспалительное действие обусловлено подавлением миграции незрелых и «воспалительных» моноцитов из костного мозга в зону воспаления [44]. Столь широкое применение препарат получил из-за удачного соотношения стоимость/эффективность/токсичность, хотя вопрос токсичности остается актуальным [45]. При лечении метотрексатом больных почесухой взрослых достигался положительный клинический эффект в виде продолжительной ремиссии (от полугода до нескольких лет) и повышения качества жизни пациентов [46].

Местная терапия ТКС и ТИК, наряду с ежедневным применением смягчающих средств, попрежнему является терапией первой линии у пациентов с почесухой.

Активность ТКС связана с противовоспалительным, противоаллергическим, противозудным и антимитотическим действием, применение их считается основой наружной терапии почесухи взрослых [47, 48]. Группа ТКС действует через стероидные рецепторы в цитоплазме клеток кожи, стимулируя противовоспалительные сигналы, которые снижают секрецию и эффекты провоспалительных медиаторов [49].

Альтернативой наружному применению служит внутриочаговое введение системных кортикостероидов, эффективность применения была доказана. Инъекционное введение непосредственно в очаг поражения кожи обеспечивает оптимальное депонирование препарата и, следовательно, его постепенное высвобождение и пролонгирование эффекта. За счет внутриочагового введения ТКС (минуя защитный барьер верхних слоев кожи) достигается полное проникновение препарата без потери его активности [50]. Так, для лечения почесухи успешно применялись инъекции триамцинолона ацетонида [51].

Препараты из группы ТИК обладают широким спектром иммуномодулирующего действия при различных заболеваниях кожи за счет супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов (гистамин, триптаза) [52, 53]. Основными препаратами этой группы являются такролимус и пимекролимус. Такролимус оказывает также противозудное действие, что связано со снижением активности Т-клеток и, возможно, с прямым влиянием на функцию нервных волокон [54].

Изучено также комплексное применение ТИК с топическими стероидами при хронической почесухе взрослых, в том числе и при узловатой почесухе. В частности, исследование, посвященное применению гидрокортизона и пимекролимуса у больных с почесухой, показало значительное и быстрое уменьшение зуда при мягком иммунодепрессивном эффекте этих препаратов [39]. При наружном лечении 1% кремом пимекролимуса и 1% кремом гидрокортизона наблюдалось значительное улучшение состояния больных по шкале ВАШ [55].

Исследования, посвященные оценке эффективности местных препаратов, включая кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, кальципотриол и капсаицин, продемонстрировали положительный эффект при лечении почесухи взрослых [56].

Достигнут высокий терапевтический эффект в лечении больных пруриго, в том числе узловатым пруриго, методом узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии [57], что подтверждалось десенсибилизирующим эффектом (снижением уровня сывороточного IgE в 2,4 раза и медиаторов воспаления серотонина и гистамина [58].

Фототерапия используется для лечения пруриго с 1981 г. и эффективна при лечении различных воспалительных заболеваний кожи. Применение фототерапии индуцирует апоптоз Т-лимфоцитов, снижает количество клеток Лангерганса и тучных клеток в дерме и, что важно в отношении пруриго, уменьшает зуд за счет препятствования высвобождению гистамина из базофилов и тучных клеток [59].

Положительный эффект фототерапии отмечен во многих исследованиях [60, 61]. Показано, что при этом методе лечения снижались уровни NGF (фактор роста нервов) и CGRP (пептид, связанный с геном кальцитонина), отмечалось иммунодепрессивное действие, приводящее к снижению уровня IL-31 [62].

При узловатом пруриго продолжают широко использовать сильнодействующие или очень сильнодействующие местные кортикостероиды, метотрексат, фототерапию, несмотря на отсутствие значимых доказательств эффективности этих методов терапии [39], что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований по изучению различных методов лечения при этом дерматозе [63, 64]. Применение инновационных лекарственных препаратов позволяет пациентам с данным заболеванием достигать значимого улучшения его симптомов и проявлений при благоприятном профиле безопасности.

Принимая во внимание сложный патогенез почесухи взрослых, включая узловатую почесуху, большой спектр нежелательных побочных эффектов доступных опций системной и местной терапии, необходим дальнейший целенаправленный поиск безопасных и эффективных методов комплексного лечения данного заболевания для восполнения потребностей разных групп пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agrawal D, Sardana K, Mathachan SR, Bhardwaj M, Ahuja A, Jain S. A prospective study examining the effect of selected topical and systemic drugs on pruritus grading system score and stat 6 expression in patients of prurigo nodularis. *Indian J Dermatol*. 2021;66:638-44. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_341_21
2. Szepietowski JC, Weisshaar E (eds): Itch — Management in Clinical Practice. *Curr Probl Dermatol. Basel, Karger*. 2016;50:I-VII. https://doi.org/10.1159/000446006
3. Tsianakas A, Zeidler C, Ständer S. Prurigo Nodularis Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:94-101. https://doi.org/10.1159/000446049
4. Williams KA, Roh YS, Brown I, Sutaria N, Bakhshi P, Choi J, Gabriel S, Chavda R, Kwatra SG. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of prurigo nodularis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(1):67-77. https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1852080
5. Охлопков В.А., Правдина О.В., Зубарева Е.Ю. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных пруриго*. М. 2013;13. Ohlopkov VA, Pravdina OV, Zubareva EYu. *Federal clinical guidelines for the management of patients with prurigo*. M. 2013;13. (In Russ.).
6. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В. Антигистаминные препараты в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17:1:14-21. Matushevskaya EV, Svirshchevskaya EV. Antihistamines in dermatology. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17:1:14-21. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma201817114-21
7. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Место современных антигистаминных препаратов в терапии атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):187-191. Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB, Lyapon AO. The place of modern antihistamines in the treatment of atopic dermatitis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(2):187-191. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202019021187
8. Чучалин А.С. Суржикова Т.А. Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов I и II поколения: супрастин и лоратадин. *Студенческий вестник*. 2021;18:4(163):48-49. Chuchalin AS, Surzhikova TA. Comparative characteristics of antihistamines I and II generation: suprastin and loratadine. *Studencheskij vestnik*. 2021;18:4(163):48-49. (In Russ.).
9. Fowler E, Yosipovitch G. A New Generation of Treatments for Itch. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(2):adv00027. https://doi.org/10.2340/00015555-3347
10. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1375-1390. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.005
11. Миченко А.В., Романов Д.В., Львов А.Н. Зуд в дерматовенерологии: психосоматические аспекты и новые мишени для терапии. *Фарматека*. 2021;28(14):42-46. Michenko AV, Romanov DV, Lvov AN. Pruritus in dermatovenerology: psychosomatic aspects and new targets for therapy. *Farmateka*. 2021;28(14):42-46. (In Russ.). https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.14.42-46
12. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):173-179. https://doi.org/10.2340/00015555-2774
13. Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT. Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:163-172. https://doi.org/10.2147/CCID.S188070
14. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy. *PloS One*. 2010;5:e10968. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010968
15. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, Luger TA; TCP-102 Study Group. Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1395-1402. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052
16. Yang Y, Guo L, Chen Z, Jiang X, Liu Y. Benefits and harms of NK1 R antagonists in pruritus: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14698. https://doi.org/10.1111/dth.14698
17. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, Metz M, Staubach P, Raap U, Kaatz M, Urban M, Luger TA, Ständer S. Aprepitant in Anti-histamine-refractory Chronic Nodular Prurigo: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Phase-II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol*. 2019;99(4):379-385. https://doi.org/10.2340/00015555-3120
18. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol*. 2008;17(3):161-169. https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00664.x
19. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:533-539.
20. Nakamura M, Koo JY. Phototherapy for the treatment of prurigo nodularis: A review. *Dermatol Online J*. 2016;22:13030/qt4b07778z
21. Wiznia LE, Callahan SW, Cohen DE, Orlow SJ. Rapid improvement of prurigo nodularis with cyclosporine treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1209-1211. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.024
22. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(4):468-473. https://doi.org/10.1111/ced.12365
23. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, Wolkenstein P, Chosidow O, Ingen-Housz-Oro S. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):437-440. https://doi.org/10.1111/jdv.14646
24. Aguh C, Kwatra SG, He A, Okoye GA. Thalidomide for the treatment of chronic refractory prurigo nodularis. *Dermatol Online J*. 2018;24:13030.
25. Sardana K, Gupta A, Sinha S. An observational analysis of low-dose thalidomide in recalcitrant prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(1):92-96. https://doi.org/10.1111/ced.14015
26. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):363-369. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.039
27. Andersen TP, Fogh K. Thalidomide in 42 patients with prurigo nodularis Hyde. *Dermatology*. 2011;223(2):107-112. https://doi.org/10.1159/000331577
28. Lim VM, Maranda EL, Patel V, Simmons BJ, Jimenez JJ. A Review of the Efficacy of Thalidomide and Lenalidomide in the Treatment of Refractory Prurigo Nodularis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(3):397-411. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0122-9
29. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: the next «STEP». *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):987-988. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19538.x
30. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, Poli F, Revuz J; Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1020-1026. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.19502.x
31. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):619-625.e6. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1237
32. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(1):16-18. https://doi.org/10.1111/jcpt.12005
33. Müller S, Bieber T, Ständer S. Therapeutic potential of biologics in prurigo nodularis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(1):47-58. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1958777
34. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020;382(8):706-716. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908316
35. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, Bilsborough J, Olsen UB, Grønhøj-Larsen C, Matsushima K. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2009n;18(1):35-43. https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00766.x
36. Kabashima K, Irie H. Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:638325. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638325

37. Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, Kursewicz CD, Fowler E, Shah SM, Nanda S, Fayne RA, Paolini JF, Romanelli P, Yosipovitch G. Itch intensity in prurigo nodularis is closely related to dermal interleukin-31, oncostatin M, IL-31 receptor alpha and oncostatin M receptor beta. *Exp Dermatol*. 2021;30(6):804-810. https://doi.org/10.1111/exd.14279
38. Ständer S, Yosipovitch G. Substance P and neurokinin 1 receptor are new targets for the treatment of chronic pruritus. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):932-938. https://doi.org/10.1111/bjd.18025
39. Frølunde AS, Wiis MAK, Ben Abdallah H, Elsgaard S, Danielsen AK, Deleuran M, Vestergaard C. Non-Atopic Chronic Nodular Prurigo (Prurigo Nodularis Hyde): A Systematic Review of Best-Evidenced Treatment Options. *Dermatology*. 2022;238(5):950-960. https://doi.org/10.1159/000523700
40. Giura MT, Viola R, Fierro MT, Ribero S, Ortoncelli M. Efficacy of dupilumab in prurigo nodularis in elderly patient. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):e13201. https://doi.org/10.1111/dth.13201
41. Luo N, Wang Q, Lei M, Li T, Hao P. Dupilumab for Chronic Prurigo in Different Backgrounds: A Case Series. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1863-1867. https://doi.org/10.2147/CCID.S379231
42. Labib A, Ju T, Vander Does A, Yosipovitch G. Immunotargets and Therapy for Prurigo Nodularis. *Immunotargets Ther*. 2022;11:11-21. https://doi.org/10.2147/ITT.S316602
43. Галлямова Ю.А., Асоскова А.В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. *Лечащий Врач*. 2021;5(24):46-51.
Gallyamova YuA, Asoskova AV. Methotrexate in dermatology: from theory to practice. *Lechaschy Vrach*. 2021;5(24):46-51. (In Russ.). https://doi.org/10.51793/OS.2021.11.97.010
44. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1515-1524. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200107)44:7<1515::AID-ART273>3.0.CO;2-7
45. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhão H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? *Immunol Res*. 2014;60:289-310. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8564-6
46. Вандышева М.А., Яровинский Б.Г. Влияние метотрексата на продукцию цитокинов при почесухе взрослых. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012;2:16-18.
Vandysheva MA, YArovinskij BG. Effect of methotrexate on cytokine production in adult pruritus. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2012;2:16-18. (In Russ.).
47. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):460-468. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.022
48. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, Yosipovitch G. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):747-760. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.025
49. Frølunde AS, Thyssen JP, Deleuran M, Vestergaard C. Appraisal of Proactive Topical Therapy in Atopic Dermatitis: Pros and Cons. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(6):775-783. https://doi.org/10.1007/s40257-021-00629-0
50. Mammucari M, Maggiori E, Russo D, Giorgio C, Ronconi G, Ferrara PE, Canzona F, Antonaci L, Violo B, Vellucci R, Mediati DR, Migliore A, Massafra U, Bifarini B, Gori F, di Carlo M, Brauneis S, Paolucci T, Rocchi P, Cuguttu A, Di Marzo R, Bomprezzi A, Santini S, Giardini M, Catizzone AR, Troili F, Dorato D, Gallo A, Guglielmo C, Natoli S. Mesotherapy: From Historical Notes to Scientific Evidence and Future Prospects. *Scientific World Journal*. 2020;2020:3542848. https://doi.org/10.1155/2020/3542848
51. Richards RN. Update on intralesional steroid: focus on dermatoses. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(1):19-23. https://doi.org/10.2310/7750.2009.08082
52. Очеленко С.А. Монахов К.Н. Эффективность и безопасность применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса) при атопическом дерматите и других заболеваниях кожи. *Российский аллергологический журнал*. 2011;2:89-95.
Ochelenko SA, Monakhov KN. Efficacy and safety of calcineurin inhibitors (tacrolimus) in atopic dermatitis and other skin diseases. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2011;2:89-95. (In Russ.).
53. Зайнуллина О.Н. Хисматуллина З.Р., Печкуров Д.В. Современные принципы противовоспалительной терапии атопического дерматита средней и тяжелой степеней у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(3):299-305.
Zainullina ON, Khismatullina ZR, Pechkurov DV. Modern principles of anti-inflammatory therapy of moderate and severe atopic dermatitis in children. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3): 299-305. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma201918031299
54. Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(2):213-218. https://doi.org/10.2147/tcrm.2006.2.2.213
55. Siepmann D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, Augustin M, Luger TA, Ständer S. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology*. 2013;227(4):353-360. https://doi.org/10.1159/000355671
56. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):756-764. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.020
57. Bruni E, Caccialanza M, Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(5):549-550. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03705.x
58. Круглова Л.С., Абесадзе Г.А., Маляренко Е.Н. Влияние узкополосной средневолновой фототерапии на адаптивные системы организма у больных пруриго. *Вестник новых медицинских технологий* (электронный журнал). 2013;1:без страниц.
Kruglova LS, Abesadze GA, Malyarenko EN. Influence of narrow-band medium-wavelength phototherapy on the adaptive systems of the body in patients with prurigo. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij* (elektronnyj zhurnal). 2013;1: without pages. (In Russ.).
59. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(1):19-23. https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00328.x
60. Todberg T, Zachariae C, Skov L. Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00119. https://doi.org/10.2340/00015555-3471
61. Arrieta A, Jaka A, Del Alcázar E, Blanco M, Carrascosa JM. Phototherapy for Prurigo Nodularis: Our Experience and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed). 2021;112(4):339-344. (English, Spanish). https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.11.007
62. Tartar D, Bhutani T, Huynh M, Berger T, Koo J. Update on the immunological mechanism of action behind phototherapy. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(5):564-568.
63. Коваленко Ю.А., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):90-96.
Kovalenko IA, Kruglova LS, Shatokhina EA. Current views on the mechanisms of development and pharmacotherapy of pruritus. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;20(1):90-96. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma20212001190
64. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1567-1575. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.182
65. Wong LS, Yen YT. Chronic Nodular Prurigo: An Update on the Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12390.
66. Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, Peris K, Yosipovitch G, Girolomoni G. Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. *Vaccines* (Basel). 2021 Mar 23;9(3):303
67. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res*. 2020 Mar;312(2):81-92.
68. Yosipovitch, G, Mollanazar, N, Ständer, S et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med* 29, 1180-1190 (2023).

69. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 10.05.2023
Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Accessed May 10, 2023. (In Russ.).
https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx

70. Европейское агентство лекарственных препаратов для медицинского применения. Ссылка активна на 10.05.2023
Evropeiskoe agentstvo lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya. Accessed May 10, 2023. (In Russ.)
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent

Поступила в редакцию 16.11.2022
Received 16.11.2022
Отправлена на доработку 01.12.2022
Revision received 01.12.2022
Принята к печати 11.07.2023
Accepted 11.07.2023