

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВОЙ ПОЧЕСУХИ

Шестакова Н. А.¹,
Демина Д. В.¹,
Леонова М. И.¹

¹ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия.

TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF NODULAR PRURIGO

Shestakova N. A.^a,
Demina D. B.^a,
Leonova M. И.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Резюме

Почесуха является редким хроническим рецидивирующим полиэтиологичным заболеванием кожи, характеризующимся выраженным зудом, вследствие которого формируются кожные элементы, такие как папуло-везикулы, папулы, узлы и бляшки. Заболевание зачастую с трудом поддается стандартной терапии, больные годами страдают изнурительными симптомами. В статье представлен клинический случай пациентки, которая страдала узловой почесухой более 20 лет с ухудшением в последние 4 года после перенесенной нетяжелой инфекции ковид-19, когда заболевание приобрело непрерывно-рецидивирующий характер. Средства традиционной терапии были практически неэффективны. При поступлении в аллергологическое отделение клиники иммунопатологии ФГБНУ "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии" г. Новосибирска в апреле 2024 г. высыпания были распространенными, выраженный кожный зуд нарушал сон, значительно снижали качество жизни больной. 16.04.2024 г. инициирована ГИБТ препаратом дупилумаб в начальной дозе, согласно инструкции, 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели. Уже после первого введения препарата отмечена значимая положительная динамика в виде уменьшения зуда, быстрой регрессии высыпаний, кожа больной практически полностью очистилась к 4 инъекции. К моменту написания статья кожа остается чистой, зуда нет, нормализовался сон. Пациентка продолжает пользоваться эмолентами, принимать антигистаминные препараты 2 поколения.

Эффективность терапии дупилумабом, блокирующим передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13, обусловлена тем, что ведущим в патогенезе хронического зуда при узловой почесухе является нарушение нейроиммунной регуляции в коже. Интерлейкины 4 и 13 считаются важными зудогенными цитокинами Th2-клеток, которые увеличивают экспрессию IL-31R и других рецепторов, связанных с зудом, усиливают нейрональную активацию в воспаленной коже, передавая сигналы близлежащим эфферентным нейронам и центральной нервной системе, инициируя ощущение зуда, формируя порочный круг зуд-расчесывание, усиливают сенсibilизацию гистамин-независимых сенсорных нейронов к пруритогенам, стимулируют пролиферацию фибробластов, миграцию и выработку профиброзных факторов. Поскольку основной целью лечения узловой почесухи является блокирование порочного круга зуд-расчесывание, способствующее заживлению узелков, терапия дупилумабом приводит к ремиссии заболевания, нормализуя взаимодействие иммунной и нервной систем в коже.

В лечении взрослых больных с узловой почесухой дупилумаб в России одобрен не так давно - чуть более года и уже показал свою высокую эффективность.

Представленный случай демонстрирует возможности применения современных методов иммунотерапии в лечении дерматологических заболеваний с торпидным течением.

Ключевые слова: таргетная терапия, дупилумаб, чесуха, хронический зуд, патогенез чесухи, биологическая терапия.

Abstract

Pruritus is a rare chronic recurrent polyethological skin disease characterized by severe itching, resulting in the formation of skin elements such as papulovesicles, papules, nodules and plaques. The disease is often difficult to treat with standard therapy, and patients have been suffering debilitating symptoms for years. The article presents a clinical case of a patient who suffered from nodular pruritus for more than 20 years, which worsened in the last 4 years after suffering from a mild covid-19 infection, when the disease became continuously recurrent. The means of traditional therapy were practically ineffective. Upon admission to the allergological department of the Clinic of Immunopathology of the Federal State Budgetary Institution "Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" in Novosibirsk in April 2024, rashes were common, severe itching disrupted sleep, and significantly reduced the patient's quality of life. On 04/16/2024, GIBT was initiated with dupilumab at an initial dose of 600 mg, according to the instructions, followed by 300 mg every 2 weeks. After the first administration of the drug, significant positive dynamics was noted in the form of a decrease in itching, rapid regression of rashes, and the patient's skin was almost completely cleansed by the 4th injection. By the time of writing, the skin remains clean, there is no itching, and sleep has returned to normal. The patient continues to use emollients and take 2nd generation antihistamines. The effectiveness of dupilumab therapy, which blocks IL-4 and IL-13 signaling by specifically binding to IL-4Ra, a subunit common to IL-4 and IL-13 receptor complexes, is due to the fact that neuroimmune regulation in the skin is leading to the pathogenesis of chronic pruritus with nodular pruritus. Interleukins 4 and 13 are considered important itchogenic cytokines of Th2 cells, which increase the expression of IL-31R and other pruritus-related receptors, enhance neuronal activation in inflamed skin, transmitting signals to nearby efferent neurons and the central nervous system, initiating itching sensation, forming a vicious cycle of itch-scratching, enhance sensitization of histamine-independent sensory neurons to pruritogens, stimulate fibroblast proliferation, migration, and production of profibrous factors. Since the main goal of treating nodular pruritus is to block the vicious cycle of itching and scratching, which promotes nodular healing, dupilumab therapy leads to remission of the disease, normalizing the interaction of the immune and nervous systems in the skin. In the treatment of adult patients with nodular pruritus, dupilumab was approved in Russia not so long ago - just over a year ago and has already shown its high effectiveness. The presented case demonstrates the possibilities of using modern immunotherapy methods in the treatment of dermatological diseases with torpid course.

Keywords: targeted therapy, dupilumab, prurigo, chronic pruritus, prurigo pathogenesis, biological therapy.

1 Введение

Почесуха — редкое хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание кожи, первичными морфологическими кожными элементами которого являются папуло-везикулы, папулы, узлы и бляшки, появление которых обусловлено и сопровождается выраженным зудом. Отдельно выделяют узловатую почесуху (УП), проявляющуюся шаровидными плотными папулами и узлами, локализующимися симметрично на коже разгибательных поверхностей конечностей и туловища. Большинство поражений при УП имеют диаметр от нескольких миллиметров до 2 см, часто узелки сопровождают экскориации и корки. Кожа между узелками чаще нормальная, но может быть ксеротичной, утолщенной или иметь признаки поствоспалительных пигментных изменений [1, 10].

Анализ распространенности этого заболевания в России не ведется, в США по последним данным распространенность УП составила 0,19%, кроме того, установлено, что заболеваемость растет с возрастом.

Считается, что развитие почесухи является результатом кожной реакции, вызванной постоянным зудом с формированием порочного круга зуд-расчесывание. До настоящего времени все патогенетические механизмы до конца не изучены, однако, существующие исследования показывают, что нарушения взаимодействия между иммунными и нервными клетками являются ключевыми в этом процессе. Предполагается, что причиной зуда могут быть различные заболевания кожи, внутренних органов, инфекционные, паразитарные, неврологические или психиатрические заболевания. Показано, что больные почесухой, по сравнению с теми, кто не имел данного заболевания, имеют большее число сопутствующих заболеваний, причем на первом месте стоит депрессия, на втором - сахарный диабет 2 типа. Среди других распространенных сопутствующих заболеваний у таких пациентов чаще выявлялись хроническая болезнь почек, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, атопический дерматит, ВИЧ, хронический гепатит С. Предполагается, что сопутствующие заболевания способствуют нарушению иммунной регуляции. Хронический зуд при данном заболевании является мучительным и значительно ухудшает качество жизни, в то время как эффективность терапии у большинства пациентов низкая [2, 5, 6, 10, 14, 16].

Материалы и методы

Проанализирован результат применения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) дупилумаб у 1 больного с узловатой почесухой.

Описание клинического случая

Пациентка К., 1943 года рождения, считает себя больной с 2002 г, когда на фоне сильного стресса появился интенсивный кожный зуд, распространенные высыпания на туловище и конечностях. Больная была госпитализирована в городской дерматологический стационар, где впервые выставлен диагноз узловатой почесухи. В стационаре проводилось местное лечение кремом мометазон, перманганатом калия, системное — хлоропирамином внутрь и

кальция хлоридом внутривенно, УФО. Выписана с незначительным положительным эффектом. После выписки применяла эмоленды, топические ГКС, антигистаминные препараты. Ежегодно в летнее время получала санаторно-курортное лечение, после которого отмечались ремиссии сначала около 1 месяца, с каждым годом длительность ремиссии увеличивалась, с 2017 г наступил стойкий регресс симптомов. Однако с 2020 г после перенесенной нетяжелой инфекции ковид-19 возник рецидив кожного зуда, высыпаний, заболевание приобрело непрерывно-рецидивирующий характер. Эффективность традиционной терапии эмолентами, топическими ГКС, включая препараты очень высокой активности (клобетазола пропионат), антигистаминными препаратами 2 поколения (цетиризин, левоцетиризин), седативными и противотревожными препаратами (алимемазина тартрат) была недостаточная, эпизоды улучшения - кратковременные. Интенсивный кожный зуд беспокоил преимущественно в ночное время, нарушая сон, значительно снизилось качество жизни. Больная отмечала, что кожный зуд усиливали препараты железа, назначаемые по поводу железодефицитной анемии, препараты кальция и витамина Д3, рекомендуемые в связи остеопорозом, в связи с чем прекратила их прием. Усиление кожного зуда также вызывали погрешности в диете.

Пациентка имеет отягощенный аллергологический анамнез в виде инсектной аллергии на укусы комаров и мошек, проявляющейся крапивницей и лекарственной аллергии на витамины группы В, также проявляющейся крапивницей. Обращает на себя внимание отягощенная наследственность по данному заболеванию: мать после 80 лет также страдала чесоткой.

Из хронических заболеваний имеет сахарный диабет 2 типа (на пероральной сахароснижающей терапии вилдаглиптином), гипертоническую болезнь 2, риск 3, ХСН 1А (получает лерканидипин/эналаприл 10/10 мг, метопролол 25 мг, аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз (на фоне заместительной терапии левотироксина натрия 125 мг в сутки), железодефицитную анемию легкой степени тяжести, деформирующий остеоартроз, постменопаузальный остеопороз. В анамнезе выявлялся описторхоз, который был пролечен празиквантелом в 2010 г, при повторных обследованиях паразиты не обнаруживались. В детстве имели место частые пневмонии.

Операций в анамнезе не было. Не курит, злоупотребление алкоголем, употребление наркотических препаратов отрицает.

Профессиональный анамнез: работала 37 лет на заводе, где периодически контактировала с марганцем, оловом, тяжелыми металлами.

При поступлении в аллергологическое отделение клиники иммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии" г. Новосибирска 12.04.2024 г на коже туловища, ягодиц, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей выявлялись множественные плотные узелки размером до 1 см, некоторые с

пузырьком на вершине, кровянистые корочки, эскориации с нанесенным на них фуорцином.

В связи с неэффективностью стандартной терапии, тяжестью симптомов, непрерывно-рецидивирующим течением заболевания, значимым снижением качества жизни 16.04.2024 г инициирована ГИБТ препаратом дупилумаб в начальной дозе, согласно инструкции, 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели. Уже после первого введения препарата отмечена значимая положительная динамика в виде уменьшения зуда, быстрой регрессии высыпаний (рис. 1, 2), кожа пациентки практически полностью очистилась к 4 инъекции (рис. 3-8).

К настоящему времени больная получила 18 инъекций ГИБП. Кроме того, продолжает постоянно использовать эомоленты, левоцетиризин 5 мг в сутки. Кожные высыпания не рецидивируют, легкий зуд беспокоит только на фоне стресса.

Результаты

На момент написания статьи терапия дупилумабом продолжается, в результате терапии удалось достичь полного регресса высыпаний, практически полного устранения зуда, качество жизни пациентки значительно повысилось. Отмечается хорошая переносимость лечения, местных и системных побочных реакций не отмечается.

Обсуждение

Зуд является основной характеристикой почесухи, он может быть постоянным, спорадическим или внезапным, является выраженным, значимо нарушая качество жизни пациентов [15]. При сохранении зуда более 6 недель он считается хроническим. Современные исследования показывают, что в патогенезе хронического зуда при этом заболевании играет роль нарушение нейроиммунной регуляции в коже. В дерме поражений больных УП выявляются концентрированные инфильтраты, состоящие из большого числа Т-лимфоцитов, тучных клеток и эозинофилов, медиаторы которых, таких как интерлейкин (IL)-31, гистамин, простагландины, эозинофильный катионный белок, триптаза и нейропептиды вызывают выраженную воспалительную реакцию и сильный зуд [17]. Среди медиаторов эозинофилов особенно значимыми считаются эозинофильный катионный белок и нейротоксин эозинофильного происхождения, вызывающие нейротоксический эффект [7]. Ключевым цитокином в нейроиммунном взаимодействии, связывающим Т2-воспаление и сенсорные нейроны, является IL-31. Ощущение зуда передается посредством взаимодействия IL-31, синтезируемого как активированными Т-хелперами 2 типа (Th2), так и дермальными клетками, с его рецептором (IL-31R), экспрессируемым, как на сенсорных нервах кожи, так и на кератиноцитах, тучных клетках, эозинофилах, базофилах и моноцитах.

Наряду с IL-31, важными зудогенными цитокинами Th2-клеток считаются IL-4 и IL-13, они увеличивают экспрессию IL-31R и других рецепторов, связанных с зудом, усиливают нейрональную активацию в воспаленной коже, передавая сигналы близлежащим эфферентным нейронам и центральной нервной системе, инициируя ощущение зуда, которое формирует порочный

круг зуд-расчесывание, а также усиливают сенсibilизацию гистамин-независимых сенсорных нейронов к пруритогенам [12, 13, 16, 18]. IL-4 и IL-13, кроме того, стимулируют пролиферацию фибробластов, миграцию и выработку профиброзных факторов, таких как TGF β , коллаген, периостин и другие белки внеклеточного матрикса. Этот процесс способствует характерному для УП фиброзу кожи [4, 11]. В результате постоянного механического повреждения кожи при расчесывании в строме у больных УП наблюдается разрастание нервных волокон, обусловленное повышением экспрессии фактора роста нервов (NGF), субстанции P в кератиноцитах, и рецептора NGF [13].

Основная цель лечения УП — нарушить порочный круг зуд-расчесывание, снизить уровень зуда, для того чтобы способствовать заживлению узелков. Современная терапия УП строится на комплексном подходе, включая уход за кожей, использования эмоленгов, кремов, содержащих кортикостероиды или ингибиторы кальциневрина, аналоги активного метаболита природного витамина D3, антигистаминные препараты 2 поколения, системные ГКС, иммунодепрессанты, препараты моноклональных антител и фототерапию. При подборе лечения каждому больному требуется персонализированный подход, учитывающий тяжесть течения заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания и риски развития побочных эффектов терапии. Чаще применяют сочетание системного и местного лечения [2, 18]. Известная торпидность УП к проводимой терапии [1, 8] способствовала поиску новых подходов в лечении.

Среди таргетных препаратов, вводимых непосредственно в Т2 воспаление, являющимся одним из ведущих в патогенезе УП, является препарат дупилумаб - рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4R α / γ c) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4R α /IL-13R α) [3, 9]. Таким образом блокируется один из основных механизмов в патогенезе заболевания, прерывая порочный круг зуд-расчесывание.

В лечении взрослых больных с УП в России дупилумаб одобрен не так давно - чуть более года (с 19 апреля 2023 г.) (Источник: <https://grls.rosminzdrav.ru>), показав высокую эффективность в устранении основных симптомов заболевания и хорошую переносимость.

В описанном клиническом примере уже с первых инъекций препарата был отмечен значительный положительный эффект с быстрой регрессией всех симптомов, нормализацией сна и повышением качества жизни больной.

Представленный случай демонстрирует возможности применения современных методов иммунотерапии в лечении дерматологических заболеваний с торпидным течением.

РИСУНКИ

Рисунок 1. WI-NRS — показатель тяжести зуда. Пациент оценивает интенсивность зуда, используя 11-балльную шкалу от 0 (нет зуда) до 10 (самый сильный зуд, который только можно вообразить). Более высокие баллы указывали на большую тяжесть [19].

Figure 1. WI-NRS is an indicator of the severity of itching. The patient evaluates the intensity of itching using an 11-point scale from 0 (no itching) to 10 (the most intense itch imaginable). Higher scores indicated greater severity [19].



Рисунок 2. IGA CPG-S — инструмент, используемый для оценки общего количества и толщины поражений УП в определенный момент времени, определяемый врачом. Он состоит из 5-балльной шкалы, более высокие баллы указывают на тяжелую УП [19].

Figure 2. IGA CPG-S is a tool used to assess the total number and thickness of UE lesions at a certain point in time, determined by a doctor. It consists of a 5-point scale, higher scores indicate severe UP [19].



Рисунок 3-8. Регресс высыпаний в процессе терапии дупилумабом: после 1 инъекции, после 2 инъекции, после 5 инъекции.

Figure 3-8. Regression of rashes during dupilumab therapy: after 1 injection, after 2 injections, after 5 injections.













ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Шестакова Наталья Алексеевна, к.м.н., врач аллергологического отделения клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия;
адрес: 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;
телефон: 8(383)222-26-74;
телефон/факс: 8(383)222-70-28;
e-mail: barsk@rambler.ru

Shestakona Natalia Alexeevna, PhD (Medicine), Allergologist-Immunologist, Department of Allergology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;
address: 630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14;
telephone: 8(383)222-26-74;
telephone /fax: 8(383)222-70-28;
e-mail: barsk@rambler.ru

Блок 2. Информация об авторах

Демина Д. В. – к.м.н., заведующая аллергологическим отделением клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия;

Demina D. V., PhD (Medicine), Head, Department of Allergology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Леонова М. И. – врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия;

Leonova M. I., MD, Allergologist-Immunologist, Department of Allergology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВАТОЙ ПОЧЕСУХИ
TARGETED THERAPY IN THE TREATMENT OF NODULAR PRURIGO**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЧЕСУХИ
TARGETED THERAPY FOR PRURIGO

Ключевые слова: таргетная терапия, дупилумаб, почесуха, хронический зуд, патогенез почесухи, биологическая терапия.

Keywords: targeted therapy, dupilumab, prurigo, chronic pruritus, prurigo pathogenesis, biological therapy.

Случай из практики.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2-8,

03.02.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Задюонченко Е.В., Ключникова Д.Е., Звездина И.В., Денисова Е.В. Особенности диагностики и лечения узловатой почесухи Гайда // Клиническая дерматология и венерология. - 2022. - Т. 21, №5. - С. 656-662	Zadionchenko EV, Klyuchnikova DE, Zvezdina IV, Denisova EV. Special aspects of prurigo nodularis diagnosis and treatment. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology, 2022, Vol. 21(5), pp. 656-662. (In Russ.)	doi: 10.17116/klinderma202221051656
2	Почесуха. Клинические рекомендации. 2020 г. Российское общество дерматовенерологов и косметологов.	Pruritus. Clinical guidelines. 2020. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. (In Russ.)	https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/
3		Chiricozzi A., Maurelli M., Gori N., Argenziano G., De Simone C., Calabrese G., Girolomoni G., Peris K. Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms, and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. J. Am. Acad. Dermatol. 2020, Vol. 83, pp. 39–45	doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.049

4		<i>Conrad C., Schlapbach C. Prurigo nodularis forecast: Light type 2 inflammation with high chances of fibrosis. J. Allergy Clin. Immunol., 2024, Vol. 153, pp. 93–94</i>	doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.003
5		Huang A.H., Williams K.A., Kwatra S.G. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. J. Am. Acad. Dermatol., 2020, Vol. 83, pp. 1559–1565	doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.183
6		Joel M.Z., Hydol-Smith J., Kambala A., Cornman H.L., Kwatra S.G. Prevalence and comorbidity burden of prurigo nodularis in United States adults enrolled in the All of Us research program. J. Am. Acad. Dermatol., 2023, Vol. 89, no. 5, pp. 1056–1058	doi: 10.1016/j.jaad.2023.06.045
7		Johansson O., Liang Y., Marcusson J.A., Reimert C.M. Eosinophil cationic protein- and eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X-immunoreactive eosinophils in prurigo nodularis. Arch. Dermatol. Res., 2000, Vol. 292, pp. 371–378	doi: 10.1007/s004030000142
8		<i>Jørgensen K. M., Egeberg A., Gislason G. H., Skov L., Thyssen J. P. Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. J European Academy of Dermatology and Venereology. 2017, Vol. 31, no. 2, pp.106-107</i>	doi: 10.1111/jdv.13827
9		Kolkhir P., Akdis C.A., Akdis M., Bachert C., Bieber T., Canonica G.W., Guttman-Yassky E., Metz M., Mullol J., Palomares O., et al. Type 2	doi: 10.1038/s41573-023-00750-1

		chronic inflammatory diseases: Targets, therapies and unmet needs. <i>Nat. Rev. Drug Discov.</i> 2023, Vol. 22, pp. 743–767	
10		<i>Kwatra S.G. Breaking the Itch-Scratch Cycle in Prurigo Nodularis. N. Engl. J. Med., 2020, Vol. 382, no. 8, pp. 757–758</i>	doi: 10.1056/NEJMe1916733
11		<i>Nguyen J.K., 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, Vol. 312, pp. 81–92</i>	doi: 10.1007/s00403-019-01972-3
12		<i>Park K., Mori T., Nakamura M., Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. Eur. J. Dermatol., 2011, Vol. 21, pp. 135–136</i>	doi: 10.1684/ejd.2010.1196
13		<i>Parthasarathy V., Cravero K., Deng J., Sun Z., Engle S.M., Auxier A.N., Hahn N., Sims J.T., Okragly A.J., Alphonse M.P., et al. Circulating plasma IL-13 and periostin are dysregulated type 2 inflammatory biomarkers in prurigo nodularis: A cluster analysis. Front. Med., 2022, Vol. 9, pp.1011142</i>	doi: 10.3389/fmed.2022.1011142
14		<i>Schuhknecht B., Marziniak M., Wissel A., Phan N.Q., Pappai D., Dangelmaier J., Metze D., Stander S. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a</i>	doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x

		potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. Br. J. Dermatol., 2011, Vol. 165, pp. 85–91	
15		Stander S., Zeidler C., Riepe C., Steinke S., Fritz F., Bruland P., Soto-Rey I., Storck M., Agner T., Augustin M., et al. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): First meeting on outcome tools. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2016, Vol. 30, pp. 1144–1147	doi: 10.1111/jdv.13296
16		Sutaria N., Adawi W., Goldberg R., Roh Y.S., Choi J., Kwatra S.G. Itch: Pathogenesis and treatment. J. Am. Acad. Dermatol., 2022, Vol. 86, pp. 17–34	doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.078
17		Williams K.A., Huang A.H., Belzberg M., Kwatra S.G. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. J. Am. Acad. Dermatol., 2020, Vol. 83, pp. 1567–1575	doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.182
18		Yook H.J., Lee J.H. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics. Int. J. Mol. Sci., 2024, Vol. 9, no. 25(10), pp. 5164	doi: 10.3390/ijms25105164
19		Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, Mannent LP, Amin N, Akinlade B, Staudinger HW, Patel N, Yancopoulos GD, Weinreich DM, Wang S, Shi G, Bansal A, O'Malley JT. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-	doi: 10.1038/s41591-023-02320-9

		controlled phase 3 trials. Nat Med. 2023, Vol. 29, no. 5, pp. 1180-1190	
--	--	--	--