

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Е.С. Павлова¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Р.А. Иванов¹, М.А. Леонова¹, Д.В. Федоров¹, А.А. Савелова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

Эффективность дупилумаба при ладонно-подошвенной экземе у детей

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, клиническими проявлениями которого являются экзематозные поражения и зуд. Одна из клинических форм заболевания — ладонно-подошвенная экзема. Ввиду вовлечения функционально значимых зон, тяжести симптомов, сложности достижения ремиссии заболевание значительно нарушает качество жизни пациентов, а потому является актуальной и нерешенной проблемой в детской дерматологии. **Описание клинического случая.** В статье представлена серия клинических случаев пациентов с АтД с вовлечением ладоней и подошв, продемонстрировавших положительный результат на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб. **Заключение.** Экзема ладоней и подошв как одна из форм АтД в клинической практике дерматолога тяжело поддается топической терапии, а использование системных вариантов лечения не только ограничено к применению в детском возрасте, но и не является достаточно эффективным. Назначение генно-инженерного биологического препарата дупилумаб представляется одним из эффективных методов лечения данного состояния у таких пациентов.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, экзема ладоней и подошв, диагностика, лечение, дупилумаб

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Леонова М.А., Федоров Д.В., Савелова А.А. Эффективность дупилумаба при ладонно-подошвенной экземе у детей. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(5):363–369. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2803>

ОБОСНОВАНИЕ

Поражение ладоней и подошв является распространенным проявлением атопического дерматита (АтД) у детей, при этом более часто отмечается вовлеченность кистей (хроническая экзема кистей), что значительно снижает

качество жизни ребенка и его семьи, негативно влияет на психосоциальную составляющую его развития. Тяжесть заболевания обуславливает частоту обращаемости за медицинской помощью, нетрудоспособность, в том числе родителя, негативную самооценку ребенка и др. [1–3].

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Ekaterina S. Pavlova¹, Roman V. Epishev¹, Alexandr I. Materikin¹, Roman A. Ivanov¹, Mariya A. Leonova¹, Dmitriy V. Fedorov¹, Alena A. Savelova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Dupilumab Efficacy in Children with Palmoplantar Eczema

Background. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with such clinical manifestations as eczematous lesions and itching. One of its clinical forms is palmoplantar eczema. It is urgent and unresolved issue in pediatric dermatology as this disease significantly affect the patients' quality of life due to involvement of functionally significant areas, symptoms severity, difficult induction of remission. **Clinical case description.** This article presents case series of patients with AD involving palms and soles who have shown positive results to the treatment with genetically engineered biologic drug — dupilumab. **Conclusion.** Palmoplantar eczema, as one of the forms of AD, hardly responds to topical therapy in clinical practice of dermatologist. Moreover, systemic treatment is not only limited in pediatrics, but also is not effective enough. Prescription of the genetically engineered biologic drug, dupilumab, seems to be one of the effective methods for management of this disease in these patients.

Keywords: children, atopic dermatitis, palmoplantar eczema, diagnosis, management, dupilumab

For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Pavlova Ekaterina S., Epishev Roman V., Materikin Alexandr I., Ivanov Roman A., Leonova Mariya A., Fedorov Dmitriy V., Savelova Alena A. Dupilumab Efficacy in Children with Palmoplantar Eczema. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(5):363–369. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2803>

Этиология экземы кистей сложная, мультифакторная и зачастую зависит от состояния барьерной функции кожи. Известно, что 59% случаев развития экземы кистей можно объяснить экзогенными факторами, тогда как 41% объясняется эндогенными [4]. При нарушении кожного барьера отмечается его повышенная проницаемость, что создает условия для проникновения аллергенов и раздражителей. При АтД наблюдается нарушение кожного барьера, в связи с чем это заболевание является фактором риска развития экземы. Пациенты с АтД с мутациями гена филаггрина особенно подвержены этому риску [5]. Однако следует отметить, что мутация гена филаггрина без сопутствующего АтД не приводит к значимому повышению риска экземы ладоней [6, 7].

Клинические проявления кожного патологического процесса в области ладоней и подошв при АтД у детей вариabельны. В зависимости от возраста и стадии заболевания в клинической картине могут преобладать признаки дисгидротической и/или тилотической экземы [6]. Зачастую эти состояния могут сменять друг друга либо сосуществовать одновременно на различных участках кожи в указанных анатомических областях [7].

Кроме того, для детского возраста нередкими являются нумулярные поражения, а также экзема кончиков пальцев, характеризующиеся торпидностью к проводимому лечению [7].

В настоящее время общепринятой современной классификации экземы кистей и стоп нет. Вместе с тем, заслуживает внимания классификация, предложенная в руководстве Европейского общества контактного дерматита, в соответствии с которой выделяются два типа экзем: экзогенная и эндогенная [8]. Экзогенные типы экзем включают в себя ирритантный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, белковый контактный дерматит / контактную крапивницу. Эндогенные типы — атопическую, гиперкератотическую, острую рецидивирующую везикулярную, известную российской школе дерматологии как «дисгидротическая» экзема (см. таблицу) [5].

Дифференциальная диагностика между острой и хронической экземой основывается на длительности течения (менее 3 мес) и частоте рецидивов (один раз в год и реже) [8].

Экзогенные подтипы связаны с бытовыми или профессиональными воздействиями или их комбинацией. Так, для ирритантной экземы характерна связь с регулярным контактом с влагой, продуктами питания, маслами и механическим воздействием. Для аллергической (подтверждается положительными патч-тестами) — профессиональное и бытовое воздействие биоцидов, ароматизаторов, резиновых добавок, эпоксидной смолы, никеля. Белковый контактный дерматит провоцируется воздействием натурального каучукового латекса, пищевых продуктов [9, 10].

Атопическая экзема кистей возникает у пациентов с существующим или перенесенным ранее АтД. Данная

группа пациентов имеет повышенный риск ее развития, в том числе и лица с мутациями гена филаггрина. Данный подтип может быть изолированным или сочетаться с ирритантным, аллергическим и интерпретируется как экзема, вызванная нарушением барьерной функции, связанным с атопическим заболеванием кожи. Атопическая экзема начинается в раннем детском возрасте, и средний возраст пациентов значительно ниже, чем для других подтипов [8]. Гиперкератотическая экзема представляет собой ограниченный гиперкератотический дерматит ладоней [11], часто с трещинами, но без везикул [12]. Данный подтип чаще сочетается с экземой на стопах [13]. Подтип острой рецидивирующей везикулярной экземы называется также помфоликсом, или дисгидротической экземой, однако в настоящее время в мировой литературе прослеживается тенденция отказа от такой терминологии. Это рецидивирующая экзема с везикулярными элементами, длящаяся 2–3 нед, без соответствующей контактной аллергии и без очевидного раздражителя, который мог бы ее вызвать. Следует отметить, что микоз на теле и аллергия на пылевых клещей обсуждаются как возможные провоцирующие факторы дисгидротической экземы [14, 15].

Экзема кистей часто сопровождается экземой стоп. Поперечное исследование, включающее пациентов с экземой кистей из девяти различных европейских стран, показало, что у 29% пациентов была сопутствующая экзема на стопах — с самой высокой частотой у пациентов с диагнозом «гиперкератотический подтип экземы» [13]. Однако у 18% пациентов с диагнозом «раздражающий контактный дерматит» также была экзема на ногах, что указывает на то, что совместное возникновение дерматита кистей и стоп не ограничивается эндогенными подтипами [5].

Ладонно-подошвенная экзема легкого течения обычно хорошо поддается лечению эмолентами, а также местными глюкокортикоидами различной степени активности и ингибиторами кальциневрина. Однако при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания такого лечения может быть недостаточно. В подобных случаях показана системная терапия, арсенал которой достаточно мал. Так, высокую эффективность при лечении ладонно-подошвенной экземы в мировой практике показал системный ретиноид алитретиоин, особенно тилотической формы заболевания, однако в России этот препарат не зарегистрирован [16, 17]. Также следует помнить, что системные ретиноиды могут приводить к преждевременному закрытию зон роста костей, что ограничивает их применение в детской практике, а также у беременных и в период лактации. Кроме того, назначая препарат девочкам-подросткам, следует учитывать его тератогенное действие. Другим вариантом системной терапии ладонно-подошвенной экземы может быть циклоспорин, однако в связи с наличием потенциальных побочных эффектов (артериальная гипертензия, нефротоксичность, неоплазии) он не рекомендуется к применению у детей. Как и циклоспорин, к применению у детей не рекомендуются метотрексат и азатиоприн [18].

На представленном опыте было отмечено, что одним из современных средств, демонстрирующих эффективность при хронической форме эндогенных подтипов ладонно-подошвенной экземы, является дупилумаб. Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, селективно связывающееся с α -цепью рецептора интерлейкина (IL) 4, ингибирующее IL-4 и IL-13 — цитокины Th2 воспалительных реакций, лежа-

Таблица. Классификация экземы кистей

Table. Classification of palms eczema

Экзогенные	• ирритантный контактный дерматит • аллергический контактный дерматит • белковый контактный дерматит / контактная крапивница
Эндогенные	• экзема кистей • гиперкератотическая • острая рецидивирующая везикулярная

ших в основе патогенеза АтД и ладонно-подошвенной экземы [19]. В настоящий момент существуют ряд проспективных и ретроспективных исследований и серий клинических случаев эффективности дупилумаба у взрослых пациентов с ладонно-подошвенной экземой [20–22].

Вместе с тем, данные об эффективности дупилумаба у детей при этом состоянии скудны.

В представленной серии клинических случаев описывается эффективность дупилумаба у детей с АтД, у которых либо клиническая картина заболевания сопровождается вовлечением в патологический процесс кистей и стоп, либо с течением времени заболевание трансформировалось в форму с преимущественным поражением ладоней и подошв.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

О пациенте

Мальчик Ж., впервые поступил в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в возрасте 13 лет с жалобами на высыпания на коже ладоней и подошв, сопровождающиеся выраженной болезненностью и зудом, а также на сухость кожи.

Со слов мамы, мальчик страдает АтД с 3 лет. Высыпания на ладонях и подошвах появились впервые в возрасте 8 лет. Обратились за медицинской помощью к дерматологу, поставлен диагноз «псориаз», назначена местная терапия мазью бетаметазона пропионата — с недостаточной положительной динамикой в виде сохранения высыпаний. В возрасте 12 лет пациенту по месту жительства была проведена биопсия с последующим патоморфологическим исследованием, которое выявило признаки хронической экземы. В лечении применялись топические глюкокортикоидные препараты, ингибиторы кальциневрина, эмоленты — без значимой динамики. Пациент направлен на лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для определения тактики дальнейшего ведения.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел ограниченный характер, локализовался на коже ладоней и подошв, был представлен эритематозно-сквамозными инфильтративными бляшками с глубокими трещинами, покрытыми геморрагическими корками. Характерна гиперлинейность ладоней. Кожа с умеренной сухостью,

в кубитальных и подколенных ямках визуализируются эритематозно-папулезные элементы. Субъективно отмечались болезненность в области трещин, зуд кожи (рис. 1).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: повышение эозинофилов $0,89 \times 10^9 (7,2 \%)$.

Биохимический анализ крови: в крови повышение уровня общего IgE — 780 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

Клинический анализ мочи: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без значимых отклонений.

Пациент консультирован эндокринологом по поводу повышенной массы тела — 98 кг при росте 167 см, выставлен диагноз «экзогенно-конституциональное ожирение».

Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, средне-тяжелое течение. Ладонно-подошвенная экзема.

Динамика и исходы

Во время стационарного лечения пациент получал эмоленты, высокоактивные топические глюкокортикоидные препараты, локальную узкополосную фототерапию 311 нм. На фоне лечения отмечалась умеренная положительная динамика, вместе с тем, сохранялись инфильтрация бляшек, трещины.

В связи с тяжестью течения кожного процесса и торпидностью к проводимому лечению было принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в иницирующей дозировке 600 мг с последующим введением 300 мг 1 раз в 2 нед, подкожно.

На фоне проводимой терапии в течение 4 мес удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 2). Оценка кожного процесса проводилась при помощи индекса тяжести экземы ладоней (Hand Eczema Severity Index; HECSI). За период наблюдения индекс снизился с 175 до 0.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

Рис. 1. Пациент Ж., 13 лет. Кожный патологический процесс ограничен кожей ладоней и подошв (описание в тексте)

Fig. 1. Patient Zh., 13 years old. Skin pathological process is limited to the skin of palms and soles (described in the text)



Рис. 2. Пациент Ж., 13 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом. Оценка эффективности через 6 мес
Fig. 2. Patient Zh., 13 years old. Rash regression on dupilumab therapy. Efficacy evaluation after 6 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.
 Source: Murashkin N.N., 2023.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Мальчик К., 6 лет. Болеет АтД с 6 мес. Около года назад стали беспокоить рецидивирующие высыпания на ладонях. В лечении в течение длительного времени применяли клобетазол, с положительной динамикой, однако в течение 5–7 дней после отмены наступало обострение кожного процесса.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс был представлен поражением в виде эритематозных пятен с везикулами и пустулами на коже обеих ладоней, с шелушением на поверхности, трещин с геморрагическими корками на поверхности. Субъективно отмечались зуд ладоней, болезненность в местах трещин (рис. 3).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: повышение эозинофилов $1,2 \times 10^9$ (7,6 %).

Биохимический анализ крови: в крови повышение уровня общего IgE — 754 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

Рис. 3. Пациент К., 6 лет. Кожный патологический процесс с поражением ладоней (описание в тексте)
Fig. 3. Patient K., 6 years old. Skin pathological process with involvement of palms (described in the text)



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.
 Source: Murashkin N.N., 2023.

Клинический анализ мочи: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без значимых отклонений.

Пациент консультирован диетологом и аллергологом, выставлен диагноз «аллергический ринит».

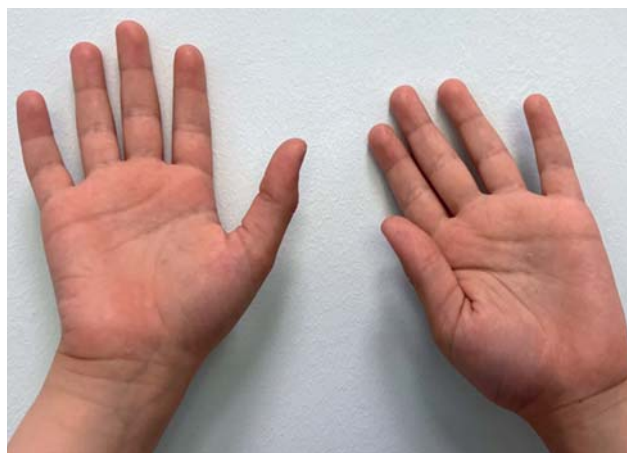
Предварительный диагноз

Атопический дерматит (детская форма), распространенный, стадия обострения, тяжелое течение. Дисгидротическая экзема кистей.

Динамика и исходы

На основании тяжелого течения заболевания, отсутствия положительной динамики на фоне применяемого лечения местными кортикостероидами высокой потенции было принято решение об инициации пациенту терапии генно-инженерным биологическим препаратом дупилумаб в дозировке 300 мг с дальнейшим приемом препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед, подкожно. На фоне проводимой терапии удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 4).

Рис. 4. Пациент К., 6 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом в течение 4 мес
Fig. 4. Patient K., 6 years old. Rash regression on dupilumab therapy for 4 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.
 Source: Murashkin N.N., 2023.

Прогноз

Прогноз благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

О пациенте

Мальчик Е., 15 лет, поступил в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на высыпания на стопах.

Мальчик страдает АтД с раннего детства. Изначально кожный процесс локализовался на коже туловища, предплечий, подколенных ямок, однако в возрасте 9 лет появились признаки поражения стоп. Ранее неоднократно проходил стационарное лечение с получением топических кортикостероидов, фототерапии — с положительной, но кратковременной динамикой. Настоящая госпитализация в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» повторная.

Физикальная диагностика

Кожный патологический процесс имел ограниченный характер, локализовался на коже подошв, был представлен эритематозно-сквамозными инфильтративными бляшками, явлениями лихенификации (рис. 5).

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: без значимых отклонений от референсных значений.

Биохимический анализ крови: в крови повышение уровня общего IgE — 277 Ед/мл (норма < 200 Ед/мл).

Клинический анализ мочи: без патологических изменений.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без значимых отклонений.

Предварительный диагноз

Атопический дерматит, подростковая форма, средне-тяжелое течение. Ладонно-подошвенная экзема

Динамика и исходы

Во время стационарного лечения пациент получал эмоленты, высокоактивные топические глюкокортико-

идные препараты (клобетазол), локальную узкополосную фототерапию 311 нм. На фоне лечения отмечалась положительная динамика.

В связи с тяжестью течения кожного процесса, торпидностью течения, высокой вероятностью обострения заболевания было принято решение об инициации генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в иницирующей дозировке 400 мг, с последующим введением 200 мг 1 раз в 2 нед, подкожно.

На фоне проводимой терапии в течение 6 мес удалось достигнуть регресса высыпаний (рис. 6).

Прогноз

Прогноз благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дисфункция кожного барьера как при АтД, так и при ладонно-подошвенной экземе связана с уменьшением содержания керамидов и экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме липидов рогового слоя [23], а также с иммунологической дисфункцией, обусловленной Th2-типом иммунного ответа, что определяет изменения содержания липидов и белков, подавление структурно-функциональной целостности области плотных контактов эпидермиса и ингибирование уровня экспрессии антимикробных пептидов, регулирующих гомеостаз кожного барьера [23]. Характерной чертой экземы кистей является тот факт, что значительно снижается экспрессия структурных барьерных белков филаггрина и хорнерина [24]. Клетки Th2 и Th22 продуцируют ряд цитокинов, таких как IL-1, IL-5 и IL-13, обуславливающих активацию пролиферации кератиноцитов и снижение уровня ферментов, регулирующих процессы десквамации, что клинически выражается гиперкератозом при ладонно-подошвенной экземе [24, 25]. Одним из ключевых симптомов при экземе кистей является зуд, связанный с цитокином IL-31, высвобождаемым клетками Th2 [23].

Патогенетическая терапия экземы ладоней и подошв должна оказывать специфическое ингибирующее действие на медиаторы Th2-воспаления и в то же время обладать

Рис. 5. Пациент Е., 15 лет. Кожный патологический процесс ограничен кожей подошв (описание в тексте)

Fig. 5. Patient E., 15 years old. Skin pathological process is limited to the skin of soles (described in the text)



Источник: Мурашкин Н.Н., 2022.
Source: Murashkin N.N., 2022.

Рис. 6. Пациент Е., 15 лет. Регресс высыпаний на фоне терапии дупилумабом. Оценка эффективности через 6 мес

Fig. 6. Patient E., 15 years old. Rash regression on dupilumab therapy, efficacy evaluation after 6 months



Источник: Мурашкин Н.Н., 2023.
Source: Murashkin N.N., 2023.

адекватным профилем эффективности и безопасности. Несмотря на то, что в патогенез АтД и экземы вовлечены многие сигнальные пути, активация Th2-опосредованных иммунных механизмов с последующей продукцией IL-4 и IL-13 представляет собой доминирующий патогенетический механизм [26]. Именно дупилумаб является двойным ингибитором передачи сигнала IL-4 и IL-13.

В представленных клинических случаях продемонстрирована эффективность дупилумаба у детей с экземой ладоней и подошв, ранее не поддававшейся топической терапии. У всех пациентов наблюдалась стойкая ремиссия заболевания: разрешение кожного патологического процесса и отсутствие зуда и болезненности в области высыпаний. Отмечалось значимое улучшение качества жизни детей. Во время лечения дупилумабом возможно развитие таких нежелательных явлений, как реакция в месте инъекции, аллергический конъюнктивит, герпетическая инфекция, эозинофилия и др. Среди описанных нами пациентов нежелательных явлений не наблюдалось.

Ладонно-подошвенная экзема у пациентов детского возраста с АтД не является редкостью и ставит непростую задачу в достижении ремиссии кожного процесса. И если при лечении легкой формы можно обойтись эмолентами, топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, то среднетяжелая и тяжелая формы требуют назначения системной терапии.

Представленные в данном сообщении клинические случаи демонстрируют значимую положительную динамику течения ладонно-подошвенной экземы среднетяжелой и тяжелой степени у детей на фоне лечения дупилумабом в долгосрочной клинической перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинических исследований, наш личный опыт применения генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб в лечении ладонно-подошвенной экземы демонстрируют, что освещенный в статье вариант системной терапии эффективен в достижении ремиссии заболевания, ее продлении, а также повышении качества жизни пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие (для клинического случая № 1 — 06.02.2024, для клинического случая № 2 — 09.04.2024, для клинического случая № 3 — 23.05.2024) на публикацию описания клинических случаев и изображений пациентов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives have signed written voluntary informed consent (for clinical case № 1 — 06.02.2024, for clinical case № 2 — 09.04.2024, for clinical case № 3 — 23.05.2024) on publication of clinical case description and their photos in medical journal, on-line version included.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Janssen, Eli

Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B. Braun, Swixx BioPharma.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderma, L'Oreal, NAOS, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi, Novartis, AbbVie, Glenmark, Janssen, Invar, Librederm, Viatrix, JGL, B. Braun, Swixx BioPharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Н. Мурашкин — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

Л.А. Опрятин — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Е.С. Павлова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Р.В. Епишев — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

А.И. Материкин — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Р.А. Иванов — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

М.А. Леонова — участие в редактировании рукописи.

Д.В. Федоров — участие в редактировании рукописи.

А.А. Савелова — участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nikolay N. Murashkin — manuscript editing, approval of manuscript final version.

Leonid A. Opryatin — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Ekaterina S. Pavlova — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Roman V. Epishev — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Alexandr I. Materikin — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Roman A. Ivanov — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Mariya A. Leonova — manuscript editing.

Dmitriy V. Fedorov — manuscript editing.

Alena A. Savelova — manuscript editing.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Е.С. Павлова

<https://orcid.org/0009-0003-5367-3268>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Д.В. Федоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ahmed A, Shah R, Papadopoulos L, Bewley A. An ethnographic study into the psychological impact and adaptive mechanisms of living with hand eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(5):495–501. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12619>
2. Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, et al. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):628–637. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13479>
3. Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, et al. Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):287–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00669-6>
4. Lerbaek A, Kyvik KO, Mortensen J, et al. Heritability of hand eczema is not explained by comorbidity with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(7):1632–1640. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700750>
5. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(Suppl 1):4–12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16061>
6. Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, et al. Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1199–1204. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08252.x>
7. Visser MJ, Verberk MM, Campbell LE, et al. Filaggrin loss-of-function mutations and atopic dermatitis as risk factors for hand eczema in apprentice nurses: part II of a prospective cohort study. *Contact Dermatitis*. 2014;70(3):139–150. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12139>
8. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(1):e1–e22. doi: https://doi.org/10.1111/ddg.12510_1
9. Caroe TK, Ebbehøj N, Agner T. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis*. 2014;70(1):56–62. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12134>
10. Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. *Contact Dermatitis*. 2015;73(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.12386>
11. Hersle K, Mobacken H. Hyperkeratotic dermatitis of the palms. *Br J Dermatol*. 1982;107(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00338.x>
12. Johansen JD, Hald M, Andersen BL, et al. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. 2011;65(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01911.x>
13. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, et al. Factors associated with combined hand and foot eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):828–832. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14016>
14. Bryld LE, Agner T, Menne T. Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(3):186–188. doi: <https://doi.org/10.1080/00015550310007184>
15. Schuttelaar ML, Coenraads PJ, Huizinga J, et al. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis*. 2013;68(2):76–85. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02172.x>
16. Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, et al. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses — a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1037–1042. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16088>
17. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):808–817. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08487.x>
18. Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Oral Immunosuppressive Drugs. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(6):724–730. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2637>
19. Halling AS, Zachariae C, Thyssen JP. Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2020;83(1):37–38. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.13501>
20. Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2021;84(2):124–127. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.13693>
21. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, et al. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019;46(8):680–685. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14982>
22. Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis-52 week results from the Dutch BioDay Registry. *Contact Dermatitis*. 2022;87(2):185–191. doi: <https://doi.org/10.1111/cod.14104>
23. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AK, et al. Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12840. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12840>
24. Molin S, Merl J, Dietrich KA, et al. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):994–1001. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13418>
25. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DYM. New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(4):549–561. doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758708>
26. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>