

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, М.А. Леонова¹, Л.А. Опрятин¹, Д.В. Федоров¹, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, О.Р. Катунина¹, К.А. Куликов¹, А.Ю. Уфимцева⁴

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

³ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

⁴ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

Опыт применения адалимумаба при лечении суппуративного гидраденита, сочетающегося с синдромом Рэппа – Ходжкина

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 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

Обоснование. Синдром Рэппа – Ходжкина — редкое генетическое заболевание, относящееся к группе эктодермальных дисплазий, проявлениями которого являются поражение структур, происходящих из эктодермы — слоя эмбриональной ткани, которая обеспечивает формирование многих органов и тканей организма, включая кожу, потовые железы, волосы, зубы и ногти. Симптомы заболевания могут варьировать от легкой до тяжелой степени и включать в себя аномалии зубов, ломкие, редкие или отсутствующие волосы, аномальные ногти, гипогидроз (ввиду уменьшенного количества потовых желез), расщелины губы и неба. Суппуративный гидраденит — хроническое воспалительное заболевание, которое преимущественно поражает участки расположения апокринных желез. Данная нозология характеризуется образованием болезненных узлов, абсцессов и свищей, склонных к рецидивированию и приводящих к рубцеванию. **Описание клинического случая.** Авторами представлен клинический случай, демонстрирующий сочетание синдрома Рэппа – Ходжкина с тяжелым суппуративным гидраденитом у пациента мужского пола 17 лет. **Заключение.** Гетерогенная клиническая картина суппуративного гидраденита, а также «фон» в виде редкого генетического заболевания заставляет пациентов обращаться к медицинским специалистам различного профиля, что приводит к несвоевременной верификации диагноза и, как следствие, некорректным методам лечения. В результате чего к моменту постановки диагноза пациенты имеют стойкие эстетические дефекты кожи, возможные осложнения нерационального лечения, а также снижение качества жизни.

Ключевые слова: синдром Рэппа – Ходжкина, эктодермальная дисплазия, суппуративный гидраденит, клинический случай

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Федоров Д.В., Иванов Р.А., Савелова А.А., Катунина О.Р., Куликов К.А., Уфимцева А.Ю. Опыт применения адалимумаба при лечении суппуративного гидраденита, сочетающегося с синдромом Рэппа – Ходжкина. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):450–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2623>

ОБОСНОВАНИЕ

Эктодермальные дисплазии — группа врожденных заболеваний, вызванных генетическими нарушениями, ведущими к поражению тканей, происходящих из эмбриональной эктодермы [1]. Одним из заболеваний этой группы является синдром Рэппа – Ходжкина — тип ангидротической эктодермальной дисплазии, впервые описанный Р. Рэппом и В. Ходжкиным в 1968 г. [2]. Синдром характеризуется гипоплазией потовых желез, приводящей к гипо-, реже — ангидрозу (отсутствию потоотделения), наличием расщелины губы и неба, а также грубых и жестких волос, маленького рта, узкого носа, олигодонтии или анодонтии, конических зубов, анонихии, гипонихии, дистрофичных ногтей, аномалий протоков слезных желез, уха и слухового прохода, мочеполовой системы, молочных желез [3, 4]. Синдром Рэппа – Ходжкина вызван изменениями в гене *TP63*,

кодирующем опухолевый белок p63 [5]. Ген локализован на длинном плече 3-й хромосомы (3q27) [6, 7]. Примерно у 30% людей с синдромом Рэппа – Ходжкина, вызванным изменениями в гене *TP63*, наследование патогенного варианта гена является аутосомно-доминантным [8], т.е. изменения в этом гене имеются хотя бы у одного родителя. В остальных случаях изменения в гене *TP63* регистрируются *de novo* [8, 9]. Эктодермальные дисплазии, в случае сохранной функции потовых желез, могут сопровождаться развитием вторичной инфекции, а также могут быть ассоциированы с суппуративным гидраденитом и акне [10–12]. Однако публикации относительно сочетания синдрома Рэппа – Ходжкина и суппуративного гидраденита нет.

Суппуративный гидраденит впервые описан хирургом А. Вельпо в 1839 г. [13]. В 2009 г. на 2-м международном симпозиуме, посвященном прогрессированию

суппуративного гидраденита, было принято консенсусное определение болезни: «Суппуративный гидраденит — это хроническое воспалительное рецидивирующее изнуряющее фолликулярное заболевание кожи, которое обычно проявляется после полового созревания болезненными глубокорасположенными воспаленными поражениями в областях тела, содержащих апокринные железы, чаще всего в подмышечных, паховых и аногенитальных областях» (цит. по [14]). Суппуративный гидраденит заметно снижает качество жизни: пациенты сообщают о стеснении, неспособности участвовать в общественных и спортивных мероприятиях [15]. Снижают качество жизни больных депрессия, тревога, боль, ухудшение работоспособности. У пациентов с суппуративным гидраденитом, как у детей, так и у взрослых, депрессия диагностируется в 43% случаев (чем тяжелее степень суппуративного гидраденита, тем чаще развивается депрессия) [16]. Боль в области элементов кожной сыпи отмечают до 97% пациентов с суппуративным гидраденитом, ее интенсивность выше, чем при псориазе и других заболеваниях кожи [16, 17].

Из-за редкой распространенности суппуративного гидраденита (в европейской популяции около 1% [17]) диагностика данного заболевания вызывает затруднение у врачей различных специальностей, поэтому наблюдается значительная задержка между появлением симптомов и постановкой диагноза (в среднем 7,2 года) [18]. Отсутствие алгоритма лечения лишь ускоряет развитие стойких изменений кожного процесса на месте бывших высыпаний (образование свищевых ходов и рубцовых изменений) [18, 19]. Значительно меньше распространенность суппуративного гидраденита у детей, чаще — после полового созревания, в большинстве случаев — в возрасте от 20 до 24 лет [20]. Сообщается, что дебют суппуративного гидраденита у 7,7% больных отмечен в возрасте до 13 лет, а наименьший возраст пациента с суппуративным гидраденитом на момент начала заболевания составлял 5 лет [21].

На сегодняшний день известно множество схем лечения суппуративного гидраденита с применением системной и наружной терапии, но их доказательная база невелика в связи с отсутствием достаточного количества клинических исследований в этой области [21, 22]. В наружной терапии применяются антисептические растворы, местные антибактериальные препараты, ихтиол [23]. Системная терапия суппуративного гидраденита может включать антибиотики, глюкокортикоиды, ретиноиды, а в самых тяжелых случаях — генно-инженерные биологические препараты [23, 24]. Последние, главным образом инфликсимаб и адалимумаб, показали положительный эффект в сериях случаев у взрослых [25], но опыт применения биологических препаратов в педиатрической практике крайне мал, а в практике отечественных дерматовенерологов отсутствует [22]. При этом тактика терапии определяется степенью тяжести суппуративного гидраденита и наличием сопутствующих заболеваний [23]. Изменения кожного покрова, обусловленные синдромом Рэппа – Ходжкина, а именно нарушение барьерной функции кожи и фолликулярный гиперкератоз, отягощают течение суппуративного гидраденита [24].

Далее представлено описание уникального клинического случая — сочетания синдрома Рэппа – Ходжкина и суппуративного гидраденита тяжелой степени, а также результатов применения генно-инженерной биологической терапии — рекомбинантного моноклонального антитела к фактору некроза опухоли альфа адалимумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент Н., мужского пола, 16 лет, поступил в отделение дерматологии и аллергологии в августе 2022 г. При поступлении предъявлял жалобы на многочисленные глубокие болезненные узлы, свищи и рубцы на коже волосистой части головы, спины, подмышечных областей, паховых складок, внутренней поверхности бедер,

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Maria A. Leonova¹, Leonid A. Opryatin¹, Dmitri V. Fedorov¹, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Oksana R. Katunina¹, Kirill A. Kulikov¹, Anastasiya U. Ufimtseva⁴

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

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Adalimumab Experience in the Management of Hidradenitis Suppurativa Burdened with Rapp-Hodgkin Syndrome

Background. Rapp-Hodgkin syndrome is a rare genetic disease from the ectodermal dysplasia group. It manifests with damage of ectodermal structures — layer of embryonal tissue that provides the development of many organs and tissues in the body, such as: skin, sweat glands, hair, teeth, and nails. Disease symptoms may range from mild to severe and include dental abnormalities, fragile, thin or no hair, abnormal nails, hypohidrosis (due to the reduced number of sweat glands), cleft lips and palate. Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease that predominantly affects apocrine glands areas. This nosology is characterized by painful nodes, abscesses, and fistulas, prone to relapses and leading to scarring. **Clinical case description.** The authors present a clinical case demonstrating the combination of Rapp-Hodgkin syndrome and severe hidradenitis suppurativa in 17-year-old male patient. **Conclusion.** The heterogeneous clinical findings of hidradenitis suppurativa and history of rare genetic disease result in patients' admissions to various medical specialists. Thus, it leads to delayed verification of the diagnosis and incorrect treatment methods. As a result, patients have persistent cosmetic skin defects, possible complications of irrational treatment, and decreased quality of life by the time of diagnosis.

Keywords: Rapp-Hodgkin syndrome, ectodermal dysplasia, hidradenitis suppurativa, clinical case

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Fedorov Dmitri V., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Katunina Oksana R., Kulikov Kirill A., Ufimtseva Anastasiya U. Adalimumab Experience in the Management of Hidradenitis Suppurativa Burdened with Rapp-Hodgkin Syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):450–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2623>

подколенных областей, сопровождающиеся выраженной болезненностью и жжением в области элементов сыпи, а также на ощущения сухости и дискомфорта в глазах.

Анамнез болезни. Появление высыпаний в указанных выше областях отмечает с шестилетнего возраста. Изначально высыпания локализовались на коже волосистой части головы, с семи лет высыпания распространились на другие участки кожного покрова. Пациент многократно консультирован дерматологами, терапевтами, хирургами, обсуждались диагнозы «хроническая пиодермия», «множественные фурункулы». Неоднократно получал системную антибактериальную терапию, проводились вскрытие и санация очагов поражения. После проведенного лечения отмечалась непродолжительная положительная динамика; между курсами антибиотикотерапии течение кожного патологического процесса усугублялось. В возрасте восьми лет диагностирована пилонидальная киста (эпителиальный копчиковый ход), проведено оперативное лечение. По мере нарастания кожной симптоматики у пациента появились жалобы на неприятный запах, боль и жжение в областях поражения.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности (первый ребенок здоровый), вторых самостоятельных родов в срок, масса тела при рождении — 3500 г, длина тела — 52 см, неонатальный период — без особенностей. Наследственный анамнез: у матери диагностирована эктодермальная дисплазия (синдром Рэппа – Ходжкина), в анамнезе актиномикоз (свищевая форма), умерла в возрасте 38 лет от меланомы кожи.

Физикальная диагностика

При поступлении кожа сухая, склонна к шелушению, волосы на коже головы жесткие, сухие, скрученные, черты лица заострены (рис. 1А), отмечались онихогрифоз, ателия (рис. 1Б). Зубы отсутствуют, установлен съемный зубной протез. Кожный патологический процесс носит распространенный и симметричный характер, локализован на коже груди, живота, спины, подмышечных и паховых областей, внутренней поверхности бедер, подколенных ямок, представлен множественными глубокими узлами, пустулами, пятнами, свищевыми ходами, рубцами, язвенными элементами. Наблюдаются признаки

Рис. 1. Пациент Н., возраст 16 лет, состояние при поступлении
Fig. 1. Patient N., 16 years old, condition on admission



Примечание. А — волосы на коже головы жесткие, сухие, скрученные, определяются заостренные черты лица. Б — пустулезные высыпания в области груди и живота, ателия (врожденное отсутствие сосков). В — на коже в области спины наблюдаются папулы, пустулы, единичные узлы, поствоспалительные пятна и рубцы. Г — в паховой области — многочисленные узлы, рубцы, застойные пятна. Д — на коже в области подмышечных впадин определяются узлы, поствоспалительные пятна, свищевые ходы и рубцовые изменения. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

Note. А — scalp hair is coarse, dry, twisted; sharp featured face. Б — pustular rashes on the chest and abdomen, athelia (congenital absence of nipples). В — papules, pustules, single nodes, postinflammatory patches, and scars on the skin (back). Г — multiple nodes, scars, static patches in the inguinal region. Д — nodes, postinflammatory patches, fistulous tracts, and cicatricial changes on the armpits skin. Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

фолликулярного гиперкератоза — преимущественно на коже разгибательной поверхности бедер и предплечий (рис. 1А–Д). Дерматологический индекс качества жизни (The Dermatology Life Quality Index; DLQI) при поступлении равен 24 баллам.

Предварительный диагноз

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания, физикального осмотра и результатов догоспитальных исследований предположено наличие у пациента сочетания эктодермальной дисплазии и суппуративного гидраденита.

Диагностические процедуры

Общий анализ крови (1-е сут госпитализации): относительный нейтрофилез — 74% (норма 43–65%), относительная лимфопения — 18% (норма 30–45%), СОЭ — 36 мм/ч (норма 0–20 мм/ч); значения гемоглобина, гематокрита, относительной ширины распределения эритроцитов по объему, относительного и абсолютного количества форменных элементов крови — в пределах возрастной нормы.

Биохимический анализ крови (1-е сут госпитализации): С-реактивный белок — 32,3 мг/л (норма < 5 мг/л), антистрептолизин О — 567 МЕд/мл (норма < 200 МЕд/мл); активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и креатинфосфокиназы, концентрация альбумина, общего белка, общего билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина, ревматоидного фактора — в пределах возрастной нормы.

Микробиологическое исследование (1-е сут госпитализации): в мазке из зева найдена нормальная микрофлора, из носовых ходов — стафилококки, чувствительные к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином I–IV поколений), карбапенемам, комбинированным (защищенным) препаратам, *Staphylococcus aureus*, чувствительные к гентамицину, эритромицину, клиндамицину, фузидину, оксациллину, в образцах с поверхности кожи обнаружены стафилококки, чувствительные к гентамицину, эритромицину, клиндамицину, фузидину, оксациллину.

Компьютерная томография органов грудной клетки (2-е сут госпитализации): без патологии.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи (2-е сут госпитализации): фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, высланный акантоэпителиально утолщенным эпидермисом с гиперкератозом, внутрироговыми микровезикулами, содержащими лейкоцитарный детрит. В краевой зоне биоптата присутствует устье волосяного фолликула, в просвете которого содержатся роговые массы и лейкоцитарный детрит, в отдельных срезах между роговыми чешуйками определяются структуры, имеющие сходство с мицелием гриба. Перифолликулярно — умеренная инфильтрация, преимущественно из плазматических клеток. Отмечается сниженное количество волосяных и сальных фолликулов.

Полноэкзомное секвенирование нового поколения (2-е сут госпитализации): выявлен патологический вариант гена *TRP63*, приводящий, по данным OMIM #129400, к развитию ангидротической эктодермальной дисплазии, расщелины губы и неба, аномалии молочных желез и носослезного канала.

Консультации специалистов (3-и сут госпитализации): при осмотре врачом-офтальмологом выявлена дисфункция мейбомиевых желез. Психолог выявил особенности эмоционально-волевой сферы (импульсивность, труднос-

ти эмоциональной саморегуляции), сужение сферы интересов у психологически незрелого подростка, находящегося в тяжелой жизненной ситуации (утрата близкого).

Клинический диагноз

Суппуративный гидраденит, тяжелое течение. Эктодермальная дисплазия (синдром Рэппа – Ходжкина). Дисфункция мейбомиевых желез.

Дифференциальная диагностика

Синдром Рэппа – Ходжкина дифференцировали от других состояний группы эктодермальных дисплазий — синдрома Хэя – Уэллса (анкилоблефарон – эктодермальная дисплазия – расщелина губы и неба) и синдрома эктродактилии – эктодермальной дисплазии – расщелины губы и/или неба. Диагностическая гипотеза была основана на клинических признаках, характерных для синдрома Рэппа – Ходжкина (гипогидроз, наличие сухих и жестких волос, заостренных черт лица, анодонтии, онихогрифоз, аномалии мейбомиевых желез и ателия), и подтверждена результатом полноэкзомного секвенирования.

Динамика и исходы

Пациенту назначен блокатор TNF- α препарат адалимумаб в дозировке 160 мг подкожно однократно, далее — по 80 мг подкожно один раз в сутки в течение 14 сут на фоне системных глюкокортикоидов (преднизолон 3 мг/кг внутривенно капельно с последующим снижением дозировки и дальнейшей его отменой в течение 10 сут). Также был назначен курс системных ретиноидов (изотретиноин 20 мг/сут до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг).

Для коррекции рубцовых изменений применялось физиотерапевтическое лечение — курс (8 процедур) ультрафонофореза с 0,01% комплексом коллагенолитических протеаз. Наружная терапия: обработка очагов антисептическим раствором 0,1% октенидина дигидрохлорида и 2% феноксиэтанола; наложение лепешек с ихтиолом на поверхность узлов; для увлажнения кожного покрова — эмоленты 2 раза/сут.

По назначению офтальмолога применяли гель глазной 5% декспантенол под нижнее веко 4 раза/сут в оба глаза, капли глазные 0,3% натрия гиалуронат по 1 капле 4 раза/сут в оба глаза. Для улучшения психоэмоционального состояния ребенка были проведены занятия с психологом.

Через 9 сут от момента госпитализации пациент с положительной динамикой (отсутствие новых элементов кожной сыпи) и незначительным регрессом части высыпаний (регресс единичных узлов и уменьшение количества пустулезных элементов) выписан для амбулаторного наблюдения. За время нахождения в стационаре нежелательных и побочных явлений от проводимой терапии не отмечено.

Далее и по настоящее время (спустя 9 мес от момента госпитализации) пациенту один раз в 14 сут проводится инъекция препарата адалимумаб в дозировке 80 мг подкожно под контролем общего и биохимического анализов крови и осмотром для динамической оценки состояния кожного процесса.

Также на сегодняшний день (спустя 9 мес от момента госпитализации) пациент ежедневно применяет изотретиноин 20 мг/сут. Спустя 3 нед от начала терапии ретиноидами отмечено появление эритемы лица, а также выраженной сухости и шелушения кожи лица. С целью купирования вышеуказанных побочных действий применения системных ретиноидов пациенту рекомендовано

Рис. 2. Пациент Н., возраст 17 лет, спустя 9 мес после начала терапии, включавшей адалимумаб и изотретиноин
Fig. 2. Patient N., 17 years old, 9 months after the initiation of therapy including adalimumab and isotretinoin



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2023.

Source: Murashkin N.N. et al., 2023.

в течение всего курса лечения использовать эмоленды на кожу лица и помаду для губ, содержащую декспантенол. Спустя 14 сут от начала применения эмолентов на кожу лица и лечебной помады эритематозные явления в основном были купированы, шелушение кожного покрова и явления хейлита стали менее выражены.

Спустя 9 мес от момента госпитализации из стационара на фоне применения адалимумаба и изотретиноина наблюдается отчетливая положительная динамика — частичный регресс большинства высыпаний (отмечается уменьшение количества узлов и папуло-пустул), новые элементы не появлялись (рис. 2). Через 1 нед после начала применения глазного геля (5% декспантенол) и глазных капель (0,3% натрия гиалуронат) регрессировали жалобы на дискомфорт и сухость в области глаз. За указанный промежуток времени (1,5–9 мес от момента госпитализации) других побочных явлений от вышеуказанной проводимой терапии не наблюдалось.

Для борьбы с рубцовыми изменениями кожного покрова был назначен курс ультрафонофореза с 0,01% комплексом коллагенолитических протеаз в областях с наименьшими воспалительными явлениями. В связи с тем что при поступлении в области основных рубцо-

вых изменений находились воспалительные элементы, физиотерапевтическое воздействие на эту область не проводилось. По указанной причине проблема рубцовых изменений у данного пациента на сегодняшний момент остается нерешенной. В дальнейшем планируется проведение повторных курсов физиотерапии для борьбы с рубцовыми изменениями кожи, а также использование фракционного CO₂-лазера.

Результаты лабораторных исследований спустя 9 мес от момента госпитализации представлены ниже.

Общий анализ крови: показатели в пределах возрастной нормы.

Биохимический анализ крови: С-реактивный белок — 5,05 мг/л (референсный диапазон < 5 мг/л), остальные показатели в пределах возрастной нормы (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, концентрация альбумина, общего белка, общего билирубина, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина, ревматоидного фактора).

Спустя 9 мес с момента госпитализации пациент жалоб не предъявляет, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) равен 7 баллам.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный (ожидаются стабилизация и/или улучшение состояния здоровья), для выздоровления — сомнительный.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента Н. представлены на рис. 3.

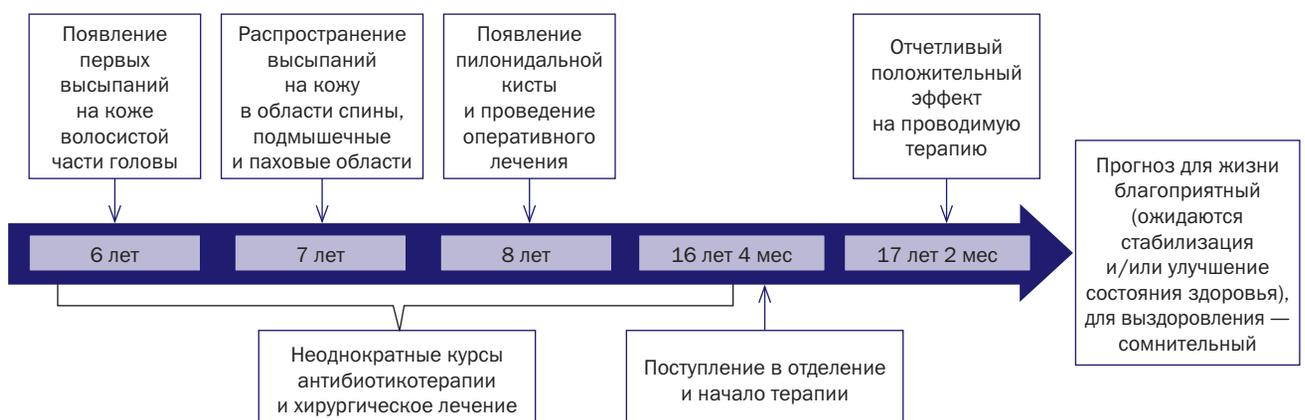
Мнение пациента

После выписки из стационара на фоне применения биологической терапии пациент отмечает постепенное улучшение состояния здоровья в связи с отсутствием болезненности и появления новых высыпаний, регресса большинства старых высыпаний, но выражает обеспокоенность в отношении многочисленных рубцовых изменений кожи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном клиническом случае интерес представляет сочетание редкого генетического заболевания — синдрома Рэппа – Ходжкина — и тяжелой формы суппуративного гидраденита. Синдром Рэппа – Ходжкина вызван патологическим вариантом гена *TP63*, коди-

Рис. 3. Пациент Н., хронология течения болезни, ключевые события и прогноз заболевания
Fig. 3. Patient N., disease course, key events, and prognosis



рующего опухолевый белок p63 [9, 10]. Ген *TP63* имеет решающее значение для правильного развития и гомеостаза многослойного эпителия [5]. Он кодирует фактор транскрипции p63, который экспрессируется в ранних кератиноцитах и эмбриональном эктодермальном гребне во время развития и таким образом участвует в пролиферации, дифференцировке, апоптозе кератиноцитов и образовании межклеточных контактов эпидермиса, влияя на Р-кадгерин (класс молекул клеточной адгезии) и десмосомальные белки [5, 10]. Недостаток p63 у мышей способствовал развитию эрозий кожи с аномалиями базальной мембраны, также нарушалась способность к заживлению ран и не развились эпителиальные придатки. Кератиноциты у этих мышей не подвергались терминальной дифференцировке [10, 11]. На этом основании можно предположить, что регенерация пораженной суппуративным гидраденитом кожи у пациентов с синдромом Рэппа – Ходжкина происходит более медленно — ввиду нарушения жизнедеятельности кератиноцитов.

Синдром Рэппа – Ходжкина у данного пациента протекал с поражением зубов, а также кожи и ее придатков со снижением количества сально-волосяных фолликулов, изменением структуры волос, сухостью кожного покрова и фолликулярным кератозом, онихогрифозом и ателией, дисфункцией голокриновых сальных желез век — мейбомиевых желез. Описанный симптомокомплекс укладывается в классическое описание клиники синдрома Рэппа – Ходжкина [2]. Вместе с тем примечателен тот факт, что при сниженном количестве сально-волосяных фолликулов у пациента (по данным патоморфологического исследования биоптата кожи) нами отмечена тяжелая форма суппуративного гидраденита. При этом известно, что у пациентов с суппуративным гидраденитом размер, плотность распределения и/или количество апокринных желез сопоставимы с таковыми у здоровых [16]. И данный клинический случай демонстрирует подтверждение этого утверждения.

Суппуративный гидраденит имеет многофакторную природу и является хроническим иммуноопосредованным заболеванием [16, 14]. Он относится к фолликулярным заболеваниям, вызванным дефектом накопления кератина, приводящим к фолликулярной окклюзии. Эта закупорка может быть следствием дефектного врожденного клеточного иммунитета или быть вызвана другими независимыми факторами. Причины фолликулярной окклюзии полностью не определены [25]. Вместе с тем фолликулярный гиперкератоз, обусловленный патологическим вариантом гена *TP63* (синдром Рэппа – Ходжкина), по-видимому, усугубляет и поддерживает течение суппуративного гидраденита. В развитии суппуративного гидраденита также участвуют молекулы адгезии, провоспалительные цитокины, генетическая предрасположенность, особенности микробиома (в том числе образование биопленок) [16].

На ранних этапах поражения кожного покрова при суппуративном гидрадените в очагах определяется нормальная микрофлора, что позволяет предположить, что бактериальная инфекция вторична по отношению к воспалительному процессу в дебюте болезни [25]. Снижение барьерной функции кожи, обусловленное синдромом Рэппа – Ходжкина, способствует облегчению проникновения микроорганизмов вглубь кожи и поддержанию воспалительного процесса [24]. Вместе с тем показано, что одними из ключевых цитокинов в патогенезе суппуративного гидраденита являются фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 17 (IL-17) [14, 16]. TNF- α увеличивает отношение количества Т-хелперов 17 (Th17)

к регуляторным Т-клеткам, а также количество молекул адгезии, что ведет к миграции лейкоцитов к фолликулам, пролиферации эпителия и связанной с этим окклюзии фолликулов [14]. IL-17 увеличивает выработку макрофагами IL-1 β и TNF- α , ведя, таким образом, к развитию гиперреактивности иммунной системы [16]. В свою очередь, Th17 являются основными продуцентами IL-17 [16]. В пораженной коже у пациентов количество Th17 значительно выше по сравнению как с аутологичной видимо неизменной кожей, так и с кожей здоровых людей [14]. Более того, по мере прогрессирования суппуративного гидраденита увеличивается продукция TNF- α , IL-17, IL-1, каспазы 1 [16]. При этом содержание TNF- α в пораженной коже и сывороточная концентрация IL-17 ассоциированы с тяжестью заболевания (количество TNF- α и концентрация IL-17 тем выше, чем тяжелее заболевание с учетом классификации по H.J. Hurley) и не зависят от пола и возраста больных [16, 22]. Эти данные дают обоснование для терапии биологическими препаратами, нацеленными на цитокины, такие как TNF- α [22].

Ввиду общих патогенетических черт некоторые авторы считают, что суппуративный гидраденит является разновидностью инверсных акне [14].

В лечении пациента нами использовался комплексный подход с применением медикаментозных и немедикаментозных методов терапии. Согласно данным актуальных клинических исследований, тактика терапии суппуративного гидраденита зависит от тяжести патологического процесса. Наиболее распространенной системой классификации суппуративного гидраденита является система стадирования по H.J. Hurley (1989) [20], которая представляет собой трехступенчатую классификацию тяжести заболевания, предназначенную для помощи в выборе лечения. Классификация учитывает количество элементов, глубину их залегания и распространенность, а также количество эпизодов обострения, но не позволяет оценить активность заболевания или реакцию на проводимое лечение. У описанного нами пациента стадия заболевания оценена как третья (максимально тяжелая) — множественные поражения с формированием свищей, рецидивирующими абсцессами, рубцами. По классификации H.J. Hurley, стадия III заболевания рассматривается как показание к назначению биологической терапии [20, 26].

Учитывая ключевую роль TNF- α в воспалении и, следовательно, в патогенезе суппуративного гидраденита, в лечении данного заболевания с доказанной эффективностью применяются ингибиторы TNF- α [20, 27].

Стоит также отметить тот факт, что в практике зарубежных коллег ингибиторы TNF- α являются наиболее распространенными биологическими препаратами, используемыми при суппуративном гидрадените у детей [22].

Наиболее часто среди ингибиторов TNF- α применяются инфликсимаб и адалимумаб. Эффективность и профиль безопасности, однако, выше у адалимумаба [25, 28].

В связи с этим, а также по причине неэффективности ранее проводимого лечения нами была инициирована терапия генно-инженерным биологическим препаратом адалимумаб — рекомбинантным моноклональным антителом к TNF- α . Адалимумаб селективно связывается с поверхностными клеточными рецепторами к TNF- α (p55 и p75) и нейтрализует биологические функции этого цитокина, прерывая тем самым каскад воспаления. Впервые адалимумаб был зарегистрирован по показанию «ревматоидный артрит». В последующем в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была доказана эффективность препарата при суппуративном

гидрадените [25], что позволило включить инверсные акне в перечень показаний для применения адалимумаба [26, 27]. В 2015 г. препарат был одобрен для лечения больных с суппуративным гидраденитом и в Российской Федерации. В научных публикациях описан удачный опыт применения адалимумаба для лечения суппуративного гидраденита у взрослых пациентов [28, 29], однако публикаций относительно его применения для лечения суппуративного гидраденита у детей в Российской Федерации нет.

При применении адалимумаба у нашего пациента отмечается улучшение показателей DLQI на 17 баллов (с 24 баллов при поступлении в отделение дерматологии и аллергологии до 7 баллов при опросе спустя 9 мес от момента выписки из отделения дерматологии и аллергологии). Эти данные отображают улучшение качества жизни при применении биологической терапии уже при промежуточной оценке лечения.

Вопросы терапии генно-инженерными биологическими препаратами заслуживают пристального обсуждения, ведь, несмотря на их эффективность, многие специалисты до сих пор относятся к лекарственным средствам данной группы со скепсисом, особенно в отношении пациентов детской возрастной группы. Тенденция к применению более активных методов лечения (в том числе применения генно-инженерной биологической терапии) у детей и подростков является современной и обоснованной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сопутствующее заболевание, а именно синдром Рэппа – Ходжкина, данный клинический случай подтверждает тот факт, что пациенты с суппуративным гидраденитом не имеют увеличенных в размере апокринных желез или повышенной плотности их распределения по сравнению со здоровыми людьми. Нами отмечена тяжелая манифестация заболевания у пациента с генетически опосредованным сниженным количеством сально-волосяных фолликулов. Часто наблюдается значительная задержка между появлением симптомов суппуративного гидраденита и постановкой диагноза. Тот факт, что диагностика суппуративного гидраденита вызывает затруднение как у дерматовенерологов, так и у врачей смежных специальностей, приводит к проведению нерациональной антибактериальной терапии и многочисленных оперативных вмешательств. Такие ошибки чреваты развитием антибиотикорезистентности, образованием стойких косметических дефектов и, как следствие, сохранением качества жизни пациента на относительно низком уровне. Применение биологических препаратов является в лечении суппуративного гидраденита новой вехой, которая позволила изменить устаревший подход к терапии тяжелых пациентов и дать им надежду на излечение. Однако, несмотря на все очевидные плюсы, в связи с небольшим опытом использования биологических препаратов их применение нуждается в дальнейших исследованиях.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Пациентом и его законным представителем дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения, фотографий) в научных целях (дата подписания 15.02.2022).

INFORMED CONSENT

Patient and his legal representative have signed informed written voluntary consent on the publication of clinical case

description and medical data (examination, treatment and observation results, patient's images) for scientific purposes (signed on 15.02.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма».

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

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. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from company Mölnlycke Health Care AB.

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

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

М.А. Леонова

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

Л.А. Опрятин

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

А.И. Материкин

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

Р.В. Епишев

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

Д.В. Федоров

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

Р.А. Иванов

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

А.А. Савелова

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

К.А. Куликов

<https://orcid.org/0000-0002-1107-8693>

О.Р. Катунина

<https://orcid.org/0000-0003-4773-2842>

А.Ю. Уфимцева

<https://orcid.org/0009-0008-3044-184X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Morrell DS, Burkhart CN, Siegel D. Chapter 26 — Selected Hereditary Diseases. In: *Neonatal Dermatology*. Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB, eds. 2nd ed. W.B. Saunders; 2008. pp. 477–501. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3432-2.50029-7>
2. Chatterjee M, Neema S, Mukherjee S. Rapp-Hodgkin Syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(3):215–216. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_100_16
3. Brueggemann FB, Bartsch O. A recurrent TP63 mutation causing EEC3 and Rapp-Hodgkin syndromes. *Clin Dysmorphol*. 2016;25(2):50–53. doi: <https://doi.org/10.1097/MCD.000000000000117>
4. Schmidt J, Schreiber G, Altmüller J, et al. Familial cleft tongue caused by a unique translation initiation codon variant in TP63. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(2):211–218. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00967-x>
5. Khandelwal KD, van den Boogaard MH, Mehrem SL, et al. Deletions and loss-of-function variants in TP63 associated with orofacial clefting. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(7):1101–1112. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0370-0>
6. Majmundar VD, Baxi K. Ectodermal Dysplasia. 2022 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Wawrzycki B, Pietrzak A, Chodorowska G, et al. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome with unusual cutaneous vitiligo and psoriasiform lesions due to a novel single point TP63 gene mutation. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(3):358–364. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.73437>
8. Akter S, Hossain S, Ali MA, et al. Comprehensive Characterization of the Coding and Non-Coding Single Nucleotide Polymorphisms in the Tumor Protein p63 (TP63) Gene Using In Silico Tools. *Biomolecules*. 2021;11(11):1733. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11111733>
9. Nanda A, ALafi A, Wolf S, et al. TP63-related disorders: two case reports and a brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27(11). doi: <https://doi.org/10.5070/D3271156088>
10. Kirby B, Caird A, Rogers S. Intolerance of isotretinoin in a patient with anhidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 1999;141(1):175. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02954.x>
11. Zabel J, Dańczak D. Case of ectodermal dysplasia with maintained function of sweat glands and extensive acne. *Przegl Dermatol*. 1977;64(6):725–728.
12. Musumeci ML, Fiorentini F, Bianchi L, et al. Follicular occlusion tetrad in a male patient with pachyonychia congenita: clinical and genetic analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33 Suppl 6:36–39. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15851>
13. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as “dissecting terminal hair folliculitis”? *Exp Dermatol*. 2017;26(6):544–547. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.13211>
14. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1045–1058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.090>
15. Ingram JR. Hidradenitis suppurativa: an update. *Clin Med*. 2016;16(1):70–73. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-1-70>
16. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):473–478. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04468.x>
17. Delany E, Gormley G, Hughes R, et al. A cross-sectional epidemiological study of hidradenitis suppurativa in an Irish population (SHIP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):467–473. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14686>
18. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1546–1549. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14038>
19. Aroonsakul N, Phinyo P, Lumkul L, et al. Pharmacological interventions for hidradenitis suppurativa: a protocol for systematic review and network meta-analysis of randomised trials and non-randomised studies. *BMJ Open*. 2022;12(9):e062351. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062351>
20. Liy-Wong C, Pope E, Lara-Corrales I. Hidradenitis suppurativa in the pediatric population. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S36–S41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.051>
21. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, et al. Somatic and psychiatric comorbidities of hidradenitis suppurativa in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):514–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.067>
22. Sachdeva M, Kim P, Mufti A, et al. Biologic Use in Pediatric Patients With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(2):176–180. doi: <https://doi.org/10.1177/12034754211049711>
23. Tsai YC, Hung CY, Tsai TF. Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1351. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051351>
24. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(4):476–479. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1978>
25. Vossen ARJV, Ardon CB, van der Zee HH, et al. The anti-inflammatory potency of biologics targeting tumour necrosis factor- α , interleukin (IL)-17A, IL-12/23 and CD20 in hidradenitis suppurativa: an ex vivo study. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):314–323. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17641>
26. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.
27. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(20):2019–2032. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16691>
28. Хобейш М.М., Шустов Д.В., Соколовский Е.В. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2017. — № 5. — С. 70–81. — doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81> [Khobeish MM, Shustov DV, Sokolovsky EV. Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(5):70–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81>]
29. Bahillo Monné C, Honorato Guerra S, Schoendorff Ortega C, Gargallo Quintero AB. Management of hidradenitis suppurativa with biological therapy: report of four cases and review of the literature. *Dermatology*. 2014;229(4):279–287. doi: <https://doi.org/10.1159/000365076>