

Н.Н. Мурашкин<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.И. Материкин<sup>1</sup>, Э.Т. Амбарчян<sup>1, 4</sup>, Р.В. Епишев<sup>1, 4</sup>, Л.А. Опрятин<sup>1</sup>, Р.А. Иванов<sup>1</sup>, Д.С. Куколева<sup>1</sup>, Д.Г. Купцова<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, М.Ю. Помазанова<sup>1, 5</sup>, Я.В. Козырь<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Клинический кожно-венерологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

<sup>6</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

## Мультиморбидность в детской дерматологии: клинический пример

### Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА Управления делами Президента РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m\_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

**Обоснование.** В настоящее время все чаще встречаются дерматозы со смешанной клинической картиной, резистентные к классическим методам лечения. Наличие различных генетических нарушений, которые характерны для большинства хронических дерматозов, может свидетельствовать о возможном сочетании нескольких нозологий.

**Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай мультиморбидного состояния у пациента 10 лет, у которого был выявлен нуклеотидный вариант в гене *CARD14*, мутации в котором описаны у пациентов с псориазом типа 2 и красным волосяным лишаем, наследуемыми по аутосомно-доминантному типу, а также нуклеотидные варианты в гене *EXPH5*, мутации в котором описаны у пациентов с неспецифическим буллезным эпидермолизом, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Также были обнаружены мутация в гене *TGM1*, описанная у пациентов с врожденным ихтиозом с аутосомно-рецессивным типом наследования, патогенные мутации *KRT74*, наблюдаемые при эктодермальной дисплазии, гипотрихозе и синдроме нерасчесываемых волос, дефекты гена *CANT3*, которые встречаются при монилетриксе. Для правильной постановки диагноза, помимо оценки клинических данных, необходимы тщательный сбор анамнеза, позволяющий понять отсутствие данных проявлений у родственников, гистологическое исследование биоптата, характеризующее различные патологические процессы в эпидермисе. При этом молекулярно-генетическое исследование с помощью секвенирования нового поколения (NGS) помогает окончательно поставить диагноз и определить дальнейшую тактику ведения пациента. **Заключение.** Для постановки окончательного диагноза при тяжелых формах хронических дерматозов, резистентных к терапии, и определения правильной тактики дальнейшего ведения таких пациентов требуются мультидисциплинарный подход и применение высокотехнологичных методов обследования и лечения, в т.ч. молекулярно-генетического анализа и методов биологической терапии.

**Ключевые слова:** дети, мультиморбидность, псориаз, врожденная ангидротическая (гипогидротическая) эктодермальная дисплазия, ихтиоз, молекулярно-генетическое исследование

**Для цитирования:** Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Куколева Д.С., Купцова Д.Г., Пушков А.А., Помазанова М.Ю., Козырь Я.В. Мультиморбидность в детской дерматологии: клинический пример. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19 (6): 483–489. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2155

### ОБОСНОВАНИЕ

Классическое представление: «один пациент — один диагноз» в современных условиях все чаще теряет свою актуальность. Мультиморбидность в дерматологии — реалии детской дерматологической практики наших дней.

Мультиморбидность — состояние, обусловленное наличием у пациента нескольких заболеваний, связанных с множеством патологических процессов, квалифицирующихся как нозологические формы, синдромы, симптомы и клинико-диагностические признаки [1]. Процессы мультиморбидности в дерматологии, особенно в детском возрасте, изучены недостаточно.

В современной практике врача часто меняющееся состояние кожного патологического процесса, сочетание элементов сыпи, несвойственных для одного заболевания, делают диагностику полиморбидных состояний сложной, требующей мультидисциплинарного подхода

к пациенту с использованием современных диагностических методов [2]. В связи с этим случаи мультиморбидности заслуживают подробного изучения с целью выявления возможной этиопатогенетической взаимосвязи болезней и их влияния друг на друга [3].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

#### О пациенте

В отделение дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) поступил мальчик 10 лет с жалобами на универсальное поражение кожного покрова, шелушение, изнуряющий зуд, болезненность и чувство стягивания кожи.

Пациент был рожден от соматически здоровых родителей без отягощенного семейного анамнеза; от 2-й беременности, протекавшей без особенностей; 1-х родов путем экстренного кесарева сечения в связи с острой

гипоксией плода. Масса тела при рождении составила 3450 г, рост — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 7/8. Получал смешанное вскармливание с первых дней жизни и докорм адаптированной молочной смесью. Прикорм с 8 мес. Аллергологический анамнез не отягощен.

#### Анамнез болезни

При рождении кожный покров пациента имел физиологическую окраску, был свободен от высыпаний. При выписке из роддома на 7-е сут на коже тыла кистей и стоп отмечалось появление незначительного шелушения, которое разрешилось после однократной обработки растительным маслом.

К концу 2-й нед жизни на коже спинки носа появилось крупнопластинчатое шелушение на фоне видимо неизменной кожи. На коже дистальных фаланг кистей, в области ногтевых валиков и на пятках появились трещины. В возрасте 3 нед на щеках появилась сливающаяся пятнисто-папулезная сыпь с явлениями гиперкератоза и пластинчатым шелушением. Впоследствии процесс распространился на область туловища и конечностей. К 2 мес жизни вся поверхность кожи была поражена, включая шею и волосистую часть головы с формированием выраженной корки в данной области.

В 5 нед жизни ребенок консультирован в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства, где был установлен диагноз: «Атопический дерматит». Рекомендовано: антигистаминные препараты и сорбенты, применение которых не позволило достичь положительного эффекта.

В 7 нед жизни ребенок был госпитализирован в стационар. На основании клинической картины и прове-

денного обследования был установлен диагноз: «Ихтиозиформная эритрокератодермия». Было рекомендовано: 1% раствор метиленового синего, 5% салициловый крем, 2% крем с мочевиной, 2% нафталановая паста. Лечение не дало положительного эффекта.

В возрасте 2,5 мес был проконсультирован в одном из дерматологических центров г. Москвы, где, согласно клиническим данным, был установлен диагноз: «Лишай красный отрубевидный волосистой Девержи». Была рекомендована терапия метиленовым синим, кремом на основе фузидовой кислоты, эмоленты.

В возрасте 4 мес 3 нед зафиксировано учащение стула, подъем температуры тела до 39°C. Ребенок был осмотрен педиатром. Рекомендована коррекция питания и терапии: смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка, флуконазол; впервые рекомендован преднизолон из расчета 0,5 мг/кг, затем — до 1 мг/кг в течение 1 мес с положительным эффектом в виде уменьшения шелушения, повышения аппетита, прибавки массы тела. Однако через месяц наступило ухудшение состояния: усугубились эритема и шелушение. Были рекомендованы дополнительное обследование и отмена преднизолона.

В июле 2009 г. (в возрасте 7 мес) проконсультирован в городской детской больнице по месту жительства; был заподозрен синдром Нетертона, рекомендовано возобновление терапии преднизолоном из расчета 1 мг/кг, противогрибковая и десенсибилизирующая терапия, обследование в условиях стационара. С июля 2009 по 2010 г. ребенок получал 5 мг преднизолона в сутки (0,7–0,8 мг/кг в сутки), внутривенные иммуноглобулины (0,8 мг/кг, 3 курса с периодичностью 1 раз/мес), первоначально с положи-

**Nikolay N. Murashkin<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Alexander I. Materikin<sup>1</sup>, Eduard T. Ambarchian<sup>1, 4</sup>, Roman V. Epishev<sup>1, 4</sup>, Leonid A. Opryatin<sup>1</sup>, Roman A. Ivanov<sup>1</sup>, Daria S. Kukoleva<sup>1</sup>, Daria G. Kuptsova<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>, Marina Yu. Pomazanova<sup>1, 5</sup>, Yana V. Kozyr<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

<sup>6</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Multimorbidity in Pediatric Dermatology: Clinical Case

**Background.** Nowadays, dermatoses with mixed clinical picture and resistant to classical management become more common. The presence of various genetic disorders typical for most chronic dermatoses may indicate possible combination of several nosologies. **Clinical Case Description.** The article presents the clinical case of multimorbid condition in 10 years old patient who has nucleotide variants in CARD14 and EXPH5 genes. Mutations in CARD14 gene are typical for patients with type 2 psoriasis and pityriasis rubra pilaris (autosomal dominant type), while mutations in EXPH5 gene are typical for patients with non-specific epidermolysis bullosa (autosomal recessive type). Mutation in the TGM1 gene that is described in patients with congenital ichthyosis (autosomal recessive type), pathogenic mutations in KRT74 gene typical for ectodermal dysplasia, hypotrichosis and uncombable hair syndrome, and mutations in the KRT86 gene typical for monilethrix were also revealed. Medical history taking and histological examination as well as clinical data evaluating are crucial for correct diagnosis. They allow to understand the absence of the such manifestations in relatives and reveal various pathological processes in the epidermis. Molecular genetic testing with new generation sequencing (NGS) helps to finally establish the diagnosis and determine the further tactics for patient management. **Conclusion.** Multidisciplinary approach and use of high-technology methods of examination and treatment (such as molecular genetic testing and biological therapy) are required for final diagnosis in severe forms of chronic dermatosis resistant to treatment and for decision on correct tactics for the further management of such patients.

**Key words:** children, multimorbidity, psoriasis, congenital anhidrotic (hypohydrotic) ectodermal dysplasia, ichthyosis, molecular genetic testing

**For citation:** Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Kukoleva Daria S., Kuptsova Daria G., Pushkov Alexander A., Pomazanova Marina Yu., Kozyr Yana V. Multimorbidity in Pediatric Dermatology: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 483–489. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2155

тельным эффектом в виде прибавки массы тела, улучшения аппетита, затем прибавка в массе тела остановилась, кожный процесс приобрел отрицательную динамику.

Проконсультирован генетиком. По фенотипу, клинической картине и течению болезни был установлен предполагаемый диагноз: «Ихтиозиформная эритрокератодермия». Рекомендовано наблюдение в динамике, электронная микроскопия волос, проведение ДНК-диагностики по трем генам.

В январе 2010 г. был консультирован в Федеральном лечебном учреждении Министерства здравоохранения Российской Федерации, где в результате пересмотра биопсийного материала был заподозрен диагноз: «Псориаз». При микроскопии волос изменений не обнаружено. Рекомендовано применение ацитретина 0,5 мг/кг в сутки и с учетом отсутствия эффекта от проводимой ежемесячной терапии внутривенными иммуноглобулинами и комбинированных схем местного лечения, недостаточности данных в пользу синдрома Нетертона было принято решение временно воздержаться от лечения внутривенными иммуноглобулинами. Высказано мнение, что у ребенка, вероятно, имеет место псориазическая эритродермия.

В октябре 2011 г. ребенок проходил стационарное лечение в отделении иммунопатологии в Детской городской больнице г. Москвы. При обследовании показатели гуморального иммунитета находились в пределах нормы, установлено повышение IgE до 1076 МЕ/мл. Определение уровня аллергенспецифических IgE показало следующие результаты: умеренная сенсibilизация к кукурузе, молоку козьему, картофелю, банану, высокая — к говядине. Содержание кальпротектина в кале составило 300 мкг/г.

С февраля 2013 г. получал ацитретин по 5 мг ежедневно до мая 2013 г., далее — в поддерживающем режиме по 5 мг 1 раз в 4 дня. Наружно использовались мазь диоксометилтетрагидропиримидин + ретинол 1 раз в 4 дня, эмоленты. На фоне терапии была отмечена некоторая положительная динамика за счет прогресса в физическом и нервно-психическом развитии. Со стороны кожного покрова значимой динамики отмечено не было.

**Рис. 1.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 1.** Patient K., 10 years, on presentation



В феврале 2015 г. проконсультирован в отделении аллергологии и иммунологии Городской детской больницы г. Москвы, где был установлен диагноз: «Псориазическая эритродермия? Выворот нижних век». Было рекомендовано применение ацитретина 10 мг/сут длительно, не менее года, наружно — эмоленты, кремы, содержащие мочевины.

С сентября 2016 по май 2017 г. получал ацитретин по 15 мг/сут (7,5 мг × 2 р/д утром и вечером) ежедневно, в качестве сопроводительной терапии местно использовались Липикар АР+, Локобейз. На область кожных дефектов (трещины) местно наносились метилурацил, Солкосерил, декспантенол. Эффекта от проводимой терапии отмечено не было.

В сентябре 2017 г. была проведена коррекция терапии: ацитретин 20 мг/сут (10 мг × 2 р/д, утром и вечером). Пациент обратился в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва), где были рекомендованы отмена терапии ацитретином и госпитализация в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии в связи с неэффективностью ранее проводимого лечения.

#### Физикальная диагностика

При поступлении общее состояние ребенка расценено как тяжелое. Пациент пониженного питания (масса тела — 18 кг, рост — 120 см, z-score ИМТ/возраст — 3,32). Наблюдалось вынужденное положение в связи с тяжестью кожного патологического процесса.

Обращал на себя внимание характерный внешний вид пациента: выступающие лобные бугры (олимпийский лоб), квадратная форма черепа, толстые губы, диспластичные уши («уши сатира»), седловидная переносица.

Кожный патологический процесс носил генерализованный характер, был представлен состоянием эритродермии на фоне выраженной эритемы, инфильтрации. Рисунок кожи усилен, наблюдалось множество крупно- и среднепластинчатых чешуек серебристо-белого цвета. В области спины были расположены единичные пузыри с дряблой покрывкой, серозным содержимым. На поверхности туловища и конечностей — множество линейных эксфолиаций

**Рис. 2.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 2.** Patient K., 10 years, on presentation





с геморрагическими корочками на поверхности. На кистях и стопах располагались очаги гиперкератоза с линейными трещинами на поверхности. Ногтевые пластины имели желтоватый цвет, на волосистой части головы волосы дистрофичные, сероватого цвета, наблюдалась субтотальная алопеция. Зафиксирован эктропион век обоих глаз и эклабиум. Субъективно — интенсивный зуд (рис. 1–6).

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра и результатов исследований до госпитализации можно было предположить наличие у пациента псориазической эритродермии, эктодермальной дисплазии. Необходимо было осуществление дифференциальной диагностики основного заболевания с другими эритродермическими состояниями.

### Динамика и исходы

В клиническом анализе крови и мочи патологии выявлено не было. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение С-реактивного белка до 19,98 мг/л, снижение концентрации альбумина до 37,1 г/л и креатинина — до 24 мкмоль/л.

Пациенту было проведено исследование клинического экзема методом секвенирования нового поколения.

На основании патогистологического исследования биоптата кожи установлено, что в препарате имеют место выраженный гиперкератоз, паракератоз, микроабсцессы Мунро под роговым слоем, выраженный акантоз с псориазиформным типом гиперплазии эпидермиса

**Рис. 3.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 3.** Patient K., 10 years, on presentation



**Рис. 5.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 5.** Patient K., 10 years, on presentation



и истончением супрапапиллярных отделов, зернистый слой неравномерный, гиперактивность базального слоя эпидермиса, сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены, экстравазаты, периваскулярные выраженные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов — морфологическая картина соответствует псориазу (рис. 7).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (NGS): в экзоне 03 гена *CARD14* (OMIM 607211) выявлен нуклеотидный вариант *c.277A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.K93E*. Нуклеотидный вариант ранее не описан, в соответствии с российским Руководством по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК является, вероятно, патогенным [4].

Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *CARD14* описаны у пациентов с псориазом, тип 2 (OMIM 602723) и красным волосатым лишаем (OMIM 173200), они наследуются по аутосомно-доминантному типу.

В экзоне 06 гена *EXPH5* (OMIM 612878) выявлены 2 нуклеотидных варианта: *c.1642C>T* и *c.3179A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящие к аминокислотным вариантам *p.P548S* и *p.D1060G* соответственно. Согласно российскому Руководству по интерпретации данных последовательности нуклеотидов ДНК, оба нуклеотидных варианта являются вариантами с неизвестной клинической значимостью.

Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *EXPH5* описаны у пациентов с неспецифическим буллезным эпи-

**Рис. 4.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 4.** Patient K., 10 years, on presentation

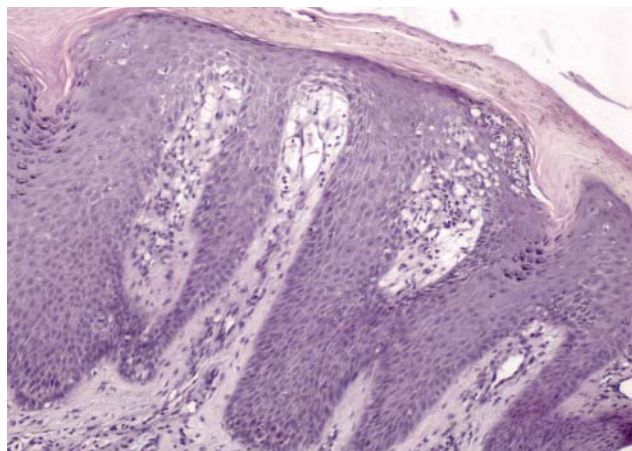


**Рис. 6.** Пациент К., 10 лет, при поступлении  
**Fig. 6.** Patient K., 10 years, on presentation



**Рис. 7.** Патогистологическое исследование биоптата кожи (окраска гематоксилином-эозином,  $\times 200$ )

**Fig. 7.** Pathohistological study of skin biopsy (hematoxylin-eosin staining,  $\times 200$ )



дермолизом (OMIM 615028), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу.

Кроме того, в геноме пациента были выявлены нуклеотидные варианты в гетерозиготном состоянии в генах *TGM1*, *KRT74* и *KRT86*, мутации в которых описаны при следующих аутосомно-рецессивных заболеваниях: врожденном ихтиозе, эктодермальной дисплазии, гипотрихозе, синдроме нерасчесываемых волос, а также при монилетриксе.

На основании полученных клинических данных, данных патогистологического исследования биоптата кожи и согласно результатам молекулярно-генетического исследования был установлен диагноз: «Псориатическая эритродермия. Ламеллярный ихтиоз. Эктодермальная дисплазия».

**Рис. 8.** Пациент К., 10 лет, 16-я нед терапии устекинумабом, вид спереди

**Fig. 8.** Patient K., 10 years, 16th week of therapy with ustekinumab, frontal view



В связи с преобладанием состояния эритродермии и отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии ацетретином пациенту было рекомендовано лечение генно-инженерным биологическим препаратом, ингибитором IL 12 и IL 23 устекинумабом вне рамок официальной инструкции по применению (протокол ВК № 3 от 21.02.2019) 0,75 мг/кг — 13,5 мг в стандартном режиме.

На фоне лечения устекинумабом в сочетании с эмолянтами спустя 4 мес состояние кожного патологического процесса заметно улучшилось. Уменьшились инфильтрация, выраженность эритематозного компонента и шелушение кожи (рис. 8, 9).

### Прогноз

Прогноз для жизни пациента в целом благоприятный. В связи с необходимостью проведения системной генно-инженерной терапии нужно осуществлять регулярное обследование пациента для исключения развития нежелательных явлений. Для улучшения социальной адаптации требуются регулярные занятия с психологом.

### Временная шкала (рис. 10)

### ОБСУЖДЕНИЕ

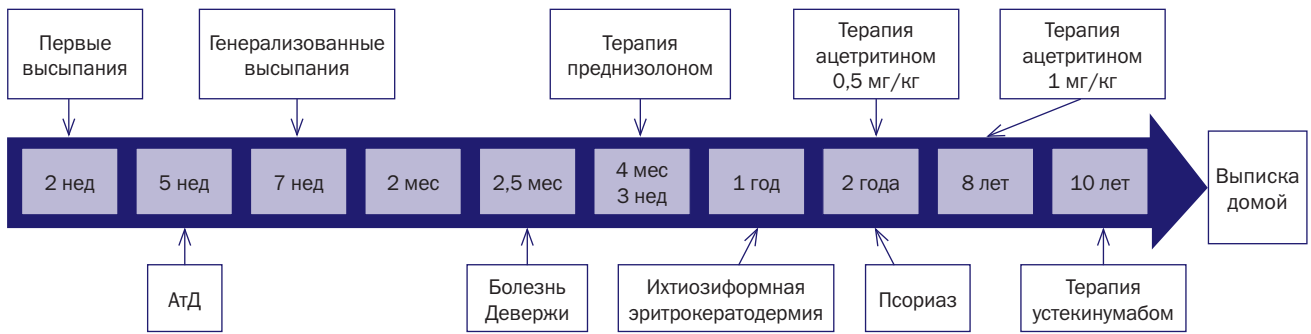
Мультиморбидность в дерматологии является довольно распространенным состоянием, однако вместе с тем диагностируется недостаточно [1]. В настоящее время мультиморбидность определена как наличие множественных заболеваний, возможно, не связанных между собой. С возрастом число сочетанной патологии у одного пациента существенно возрастает — от 10% у пациентов в возрасте до 19 лет и до 80% у лиц 80 лет и старше [1]. По данным исследования M. Fortin, явление мультиморбидности распространено так: среди пожилых людей — до 98%, у больных среднего возраста — до 93%, у молодых людей встречается до 69% [5].

**Рис. 9.** Пациент К., 10 лет, 16-я нед терапии устекинумабом, вид сзади

**Fig. 9.** Patient K., 10 years, 16th week of therapy with ustekinumab, rear view



**Рис. 10.** Пациент К., 10 лет: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз  
**Fig. 10.** Patient K., 10 years: disease course, key events and prognosis



Согласно Кохрейновскому обзору, большое число людей имеет более одного хронического заболевания, что и называется коморбидностью или мультиморбидностью [6]. По данным L. G. Glynn и соавт., мультиморбидность наблюдалась у 66,2% пациентов в возрасте старше 50 лет [7]. Согласно результатам U. Sambamoorthi и соавт., в США почти каждый второй взрослый (117 млн) имел хроническое заболевание, 68,4% пожилых людей имели два или более хронических состояния, а 36,4% — четыре или более [8]. Авторы отмечают, что затраты здравоохранения растут экспоненциально по мере увеличения у больных числа хронических состояний. Зарубежные авторы приводят сравнительные данные, отмечая, что у больных буллезным пемфигоидом чаще выявлялись артериальная гипертензия, почечная недостаточность и сахарный диабет; у больных АП — остеоартрит, гипотиреоз, дефицит массы тела; у пациентов с герпетиформным дерматитом Дюринга регистрировались разнообразное хронические заболевания [9]. Данные о мультиморбидности в дерматологии скудны и изучены мало.

Сегодня в мире проводят глобальные исследования, которые смогут способствовать изучению многих болезней и процессов мультиморбидности с точки зрения генома человека. Так, построение интерактивных сетей (карт белково-белковых взаимодействий) является способом изучения молекулярных процессов, нарушение которых приводит к развитию заболеваний, что благоприятствует выяснению механизмов болезни и идентификации новых генов, связанных с болезнью [2]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что связанные с болезнью гены не распределяются случайным образом внутри интерактома, но вместо этого работают согласованно, формируя связанные сообщества, обуславливающие фенотип заболевания [10]. Кроме того, гены, экспрессируемые в конкретной ткани, имеют тенденцию образовывать локализованную подсеть и разделяют полный интерактома на тканеспецифические подсети, играющие важную роль в понимании механизмов болезни [11]. Активность генов часто зависит от вида ткани, а заболевания человека возникают из-за сложного взаимодействия тканевых и клеточно-специфических процессов [12]. Связанные с болезнью гены обычно являются тканеспецифическими, и их паттерны взаимодействия с другими генами изменяются в пораженных тканях по сравнению со здоровыми [13]. Эти наблюдения делают выяснение специфической роли генов в патофизиологических процессах особенно сложным [14]. Использование тканеспецифичной информации дало ценные подсказки относительно тканеспецифических функций генов [15].

У нашего пациента имелись множественные мутации и перекрывающиеся кожные патологические проявления. Учитывая опыт иностранных коллег по лечению форм

красного волосяного лишая Девержи, резистентных к различным видам терапии и имеющих мутацию в гене *CARD14*, было принято решение о назначении препарата устекинумаб. Согласно данным O. Eytan и соавт, во время терапии устекинумабом в течение 36 нед у пациента наблюдалось выраженное улучшение состояния кожного патологического процесса без каких-либо побочных эффектов [16]. Также недавние наблюдения показали, что присутствие мутации в *CARD14* независимо от клинических или гистопатологических особенностей выделяет новую группу папулосквамозных заболеваний, которые могут реагировать на препараты, влияющие на NF-κB сигнальный путь [16].

Кроме того, на выбор терапии устекинумабом ребенку в возрасте 10 лет повлияли данные исследования CADMUS Junior (Jr) по применению этого препарата у детей с 6-летнего возраста (< 60 кг: 0,75 мг/кг; ≥ 60 до ≤ 100 кг: 45 мг; > 100 кг: 90 мг) со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в котором участвовало 44 пациента (средний возраст 9,5 лет). На 12-й нед исследования 77,3% пациентов достигли PGA 0/1; 84,1% достигли PASI 75 и 63,6% достигли PASI 90; среднее изменение в CDLQI составило 6,3 [17]. Именно поэтому, исходя из вышесказанного, было принято решение о назначении устекинумаба нашему пациенту.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с увеличением числа мультиморбидных состояний в детском возрасте для постановки окончательного диагноза при тяжелых формах хронических дерматозов, резистентных к терапии, и определения правильной тактики дальнейшего ведения таких пациентов в настоящее время требуются мультидисциплинарный подход и применение высокотехнологичных методов обследования, в т.ч. и молекулярно-генетического анализа. Формирование реестра таких мутаций позволит выявить особенности патогенеза подобных болезней для выработки персонализированных этиопатогенетических подходов к лечению.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию. Дата подписания согласия: 20.04.2020.

## INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 20.04.2020).



## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Н. Н. Мурашкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

**А. И. Материкин** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

**Э. Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

**Р. В. Епишев** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

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

## CONFLICT OF INTERESTS

**Nikolay N. Murashkin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm companies.

**Alexander I. Materikin** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer,

Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

**Eduard T. Ambarchian** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

**Roman V. Epishev** — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Pfizer, Celgene, AbbVie. Scientific consultant of Bioderma, Libriderm companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Н. Н. Мурашкин**

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

**Р. В. Епишев**

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

**А. И. Материкин**

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

**Э. Т. Амбарчян**

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

**Л. А. Опрятин**

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

**Р. А. Иванов**

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

**Д. С. Куколова**

<https://orcid.org/0000-0002-8268-069X>

**Д. Г. Купцова**

<https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>

**А. А. Пушков**

<http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

**М. Ю. Помазанова**

<https://orcid.org/0000-0003-0122-5319>

**Я. В. Козырь**

<https://orcid.org/0000-0001-9880-0417>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Fortin M., Bravo G., Hudon C., et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med*. 2005;3(3):223–228. doi: 10.1370/afm.272.
- Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(1):56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
- Пантелеева Г.А., Суздальцева И.В., Гончаренко Т.С. Клинические примеры редкого сочетания дерматозов // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2011. — № 4. — С. 21–25. [Panteleeva GA, Suzdal'tseva IV, Goncharenko TS. Clinical examples of rare combinations of dermatoses. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2011;(4):21–25. (In Russ).]
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23. (In Russ).] doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.
- Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — № 1(205). [Lazebnik L.B. Polimorbidnost' i starenie. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2007; (1(205)). (In Russ).]
- Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 14(3):CD006560. doi: 10.1002/14651858.CD006560.pub3.
- Glynn LG, Jose MV, Pamela H, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract*. 2011;28(5):516–523. doi: 10.1093/fampra/cmr013.
- Sambamoorthi U, Tan X, Deb A. Multiple chronic conditions and healthcare costs among adults. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;15(5):823–832. doi: 10.1586/14737167.2015.1091730.
- Ren Z, Hsu DY, Brieve J, et al. Hospitalization, inpatient burden and comorbidities associated with bullous pemphigoid in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):87–99. doi: 10.1111/bjd.14821.
- Santolini M, Barabasi AL. Predicting perturbation patterns from the topology of biological networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(27):E6375–E6383. doi: 10.1073/pnas.1720589115.
- Kitsak M, Sharma A, Menche J, et al. Tissue Specificity of Human Disease Module. *Sci Rep*. 2016;6:35241. doi: 10.1038/srep35241.
- Lage K, Hansen NT, Karlberg EO, et al. A large-scale analysis of tissue-specific pathology and gene expression of human disease genes and complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20870–20875. doi: 10.1073/pnas.0810772105.
- Barshir R, Shwartz O, Smoly IY, Yeager-Lotem E. Comparative analysis of human tissue interactomes reveals factors leading to tissue-specific manifestation of hereditary diseases. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(6):e1003632. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003632.
- Pandey AK, Lu L, Wang X, et al. Functionally enigmatic genes: a case study of the brain ignorome. *PLoS One*. 2014;9(2):e88889. doi: 10.1371/journal.pone.0088889.
- Greene CS, Krishnan A, Wong AK, et al. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat Genet*. 2015;47(6):569–576. doi: 10.1038/ng.3259.
- Eytan O, Sarig O, Sprecher E, van Steensel MAM. Clinical response to ustekinumab in familial pityriasis rubra pilaris caused by a novel mutation in CARD14. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):420–422. doi: 10.1111/bjd.12952.
- S. Philipp A, Menter AF, Nikkels K, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in pediatric patients ( $\geq 6$  to  $< 12$  years of age): efficacy, safety, pharmacokinetic, and biomarker results from the open-label CADMUS Jr study. *Br J Dermatol*. 2020 Mar 16. Online ahead of print. doi: 10.1111/bjd.19018.