

Т.Т. Валиев^{1, 2, 3}, Н.Н. Мурашкин^{2, 4, 5}, Т.С. Бельшева¹, З.Г. Мисикова³, Д.А. Пронина⁵,
Р.В. Епишев⁴, Р.А. Иванов⁴

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

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

³ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

⁴ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт

Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 23, тел.: +7 (499) 444-24-24, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Статья поступила: 26.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Мастоцитоз является весьма редким заболеванием с большим клиническим разнообразием проявлений, в основе которых лежит аномальная клональная пролиферация тучных клеток в органах и тканях, включая кожу, костный мозг, лимфатические узлы, печень, селезенку и желудочно-кишечный тракт. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Особую роль в постановке диагноза «мастоцитоз» играют симптом Дарье – Унны и гистологическое исследование. Представленный клинический случай описывает весьма редкую кожную форму мастоцитоза. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 2,5 года, госпитализирована с множественными эритематозными папулами на теле, лице и конечностях. Комплексное обследование, включая трепанобиопсию костного мозга и позитронно-эмиссионную томографию, позволило исключить системные проявления мастоцитоза. **Заключение.** Несмотря на то, что мастоцитоз у детей в основном представлен кожной формой, необходимо проводить тщательное обследование пациента на предмет системного поражения. Антигистаминные препараты в сочетании с топической и/или системной терапией глюкокортикоидами часто эффективны, но полный регресс патологических проявлений заболевания происходит не всегда. При отсутствии или недостаточном терапевтическом эффекте показано использование иных терапевтических опций — таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ).

Ключевые слова: мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз, терапия, ингибиторы тирозинкиназ

Для цитирования: Валиев Т.Т., Мурашкин Н.Н., Бельшева Т.С., Мисикова З.Г., Пронина Д.А., Епишев Р.В., Иванов Р.А. Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(5):384–390. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2794>

ОБОСНОВАНИЕ

Мастоцитоз представляет собой гетерогенную по клинико-лабораторным характеристикам редкую группу заболеваний системы крови, для которых характерна клональная пролиферация тучных клеток в различных органах и тканях. Другими органами, которые поражаются при мастоцитозе, являются костный мозг, лимфатические узлы, печень, селезенка и желудочно-кишечный тракт [1]. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выделяют следующие формы [2]:

- 1) мастоцитоз кожи;
- 2) системный мастоцитоз, характеризующийся преимущественным поражением внутренних органов;
- 3) опухоли из тучных клеток (тучноклеточные саркомы, лейкозы).

Кожный мастоцитоз является наиболее частой формой мастоцитоза, а у детей зачастую единственной и в 75% случаев возникает в возрасте до 2 лет [3–5]. Системный мастоцитоз в детском возрасте диагности-

руется весьма редко [6]. Ежегодная заболеваемость кожной формой мастоцитоза (КФМ) составляет 0,2 на 100 тыс. населения [7]. КФМ у детей имеет благоприятный прогноз [8, 9] и в большинстве случаев регрессирует без лечения к пубертатному возрасту [10].

КФМ включает три основных подтипа [6]:

- а) макулопапулезный, или пигментная крапивница;
- б) диффузный кожный мастоцитоз;
- в) одиночная мастоцитома.

Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) является редким вариантом кожного мастоцитоза и составляет 1–5% всех случаев заболевания [8–9]. ДКМ может быть как врожденным, так и приобретенным в раннем детском возрасте. Заболевание характеризуется инфильтрацией тучными клетками большей площади кожного покрова и проявляется кожными патологическими элементами по типу “peau d’orange” («апельсиновая корка») с вариательной гиперпигментацией и гиперемией [9–11]. ДКМ проявляется появлением повторных эпизодов генерализованных высыпаний

в виде множественных пузырей на коже [12]. Кожные проявления ДКМ объясняются тем, что при физическом воздействии на пораженную кожу происходит высвобождение большого количества медиаторов воспаления, таких как триптаза, гистамин, простагландины и лейкотриены, из гранул тучных клеток [10, 13]. В течение 3–4 лет после начала болезни отмечается тенденция к снижению частоты появлений волдырей и пузырей. Дифференциальную диагностику буллезного ДКМ проводят с врожденным буллезным эпидермолизом, стафилококковым синдромом обожженной кожи, неонатальной вирусной инфекцией простого герпеса, эпидермолитическим гиперкератозом [5, 14].

Системный мастоцитоз (СМ), напротив, в основном развивается во взрослом возрасте. При этой форме отмечается мультифокальная инфильтрация мастоцитами различных внутренних органов, в том числе и костного мозга [4]. В соответствии с классификацией ВОЗ (2022), СМ подразделяют на варианты с изолированным поражением костного мозга, индолентный, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз (или тучноклеточная саркома) и системный мастоцитоз, ассоциированный с иной опухолью гемопоэтической природы [2]. Для определения вероятности поражения органов и систем при СМ все пациенты проходят клинико-лабораторное обследование, включающее в себя клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, альфа-триптазы, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости [15].

Обязательным при мастоцитозе является проведение гистологического исследования кожи, при котором в базальном слое эпидермиса определяется пигментация, а в дерме — периваскулярный и интерстициальный инфильтрат, представленный лимфоцитами и тучными клетками [13, 15].

Для терапии КФМ используются антигистаминные препараты, местные или системные глюкокортикостероиды, а также ингибиторы кальциневрина [16, 17].

Терапия системного мастоцитоза может включать таргетные препараты: моноклональное антитело омализумаб, мультикиназный ингибитор мидостаурин, а также ингибитор тирозинкиназ иматиниб [18–20].

В данной статье мы рассмотрим клинический пример ДКМ, ошибки диагностики и сложности выбора терапии. Понимание этого редкого заболевания поможет врачам более эффективно диагностировать и вовремя назначать необходимую терапию пациентам.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка А., возраст 2,5 года. При поступлении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва) мать предъявляла жалобы на распространенные высыпания, беспокойство ребенка.

Анамнез болезни

Со слов матери, первые проявления заболевания отмечены в 3-месячном возрасте и характеризовались появлением единичных высыпаний на коже туловища. В течение 2 лет происходило медленное увеличение высыпаний в размерах и количестве. В возрасте 1 года по месту жительства (Республика Узбекистан) была проведена биопсия патологического элемента кожи, по заключению с места жительства: ювенильная ксантогранулема. Дополнительное обследование не проводилось, лечения ребенок не получал.

Анамнез жизни

На момент обращения родители пациентки были соматически здоровы. Пациентка была рождена от третьей беременности, вторых срочных родов на сроке

Timur T. Valiev^{1, 2, 3}, Nikolay N. Murashkin^{2, 4, 5}, Tatiana S. Belysheva¹, Zarina G. Misikova³, Daria A. Pronina⁵, Roman V. Epishev⁴, Roman A. Ivanov⁴

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

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

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Treatment Approaches for Diffuse Cutaneous Mastocytosis in Children: Literature Review and Actual Clinical Experience

Background. Mastocytosis is a very rare disease with various manifestations, based on abnormal clonal proliferation of mast cells in organs and tissues, such as: skin, bone marrow, lymph nodes, liver, spleen, and gastrointestinal tract. The diagnosis can be established according to clinical manifestations, laboratory, and instrumental data. Darier's sign and histological examination are crucial for mastocytosis diagnosis. The presented clinical case describes very rare cutaneous form of mastocytosis. **Clinical case description.** The girl, 2.5 years old, was hospitalized with multiple erythematous papules on her body, face, and limbs. Comprehensive examination, including bone marrow biopsy and positron-emission tomography, allowed us to exclude mastocytosis systemic manifestations.

Conclusion. Despite the fact that mastocytosis in children is mostly represented by skin form, it is necessary to perform complex patient examination on any systemic damage. Antihistamines in combination with topical and/or systemic glucocorticoids are often effective, but complete response does not always occur. Implementation of other therapeutic options, such as targeted drugs (tyrosine kinase inhibitors), is suggested in case of no or insufficient therapeutic effect.

Keywords: mastocytosis, diffuse cutaneous mastocytosis, therapy, tyrosine kinase inhibitors

For citation: Valiev Timur T., Murashkin Nikolay N., Belysheva Tatiana S., Misikova Zarina G., Pronina Daria A., Epishev Roman V., Ivanov Roman A. Treatment Approaches for Diffuse Cutaneous Mastocytosis in Children: Literature Review and Actual Clinical Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(5):384–390. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2794>

39–40 нед. Течение беременности без особенностей. Масса тела ребенка при рождении — 3470 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Приложена к груди сразу. Наследственный анамнез: брак неродственный, онкологический анамнез не отягощен, атопические заболевания кожи у родственников первой линии не отмечены.

Физикальная диагностика

Во время первичного осмотра состояние ребенка средней тяжести. Сон нарушен. Дыхание в легких пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Аппетит удовлетворительный. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Кожный патологический процесс имеет распространенный, симметричный характер, высыпания локализируются преимущественно на коже лица, туловища, конечностей. На коже вышеперечисленных областей наблюдаются множественные эритематозные папулы с четкими границами, округлых или неправильных очертаний, диаметром до 0,7 см, некото-

Рис. 1. Пациентка А., возраст 2,5 года, состояние при поступлении. Кожный патологический процесс носил распространенный, симметричный характер и локализовался на коже волосистой части головы, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. На коже вышеперечисленных областей наблюдались множественные эритематозные папулы с четкими границами, некоторые с тенденцией к слиянию

Fig. 1. Patient A., age 2,5 years old, condition at admission. The skin pathological process was widespread, symmetrical, and localized on the skin of the scalp, face, body, upper and lower limbs. Multiple erythematous papules with clear boundaries, some with tendency to merge were observed on the skin of the mentioned areas



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

рые из которых склонны к слиянию. В местах трения кожи одеждой или при выраженном плаче у части элементов отмечается положительный симптом Дарье — Унны (выраженная отечность, гиперемия). При пальпации отмечаются зуд и болезненность (рис. 1).

Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнестических данных и клинических проявлений заболевания был поставлен предварительный основной диагноз: «Мастоцитоз, кожная форма?».

Для проведения дифференциальной диагностики с другими пузырьными дерматозами и системными (в том числе опухолевыми) заболеваниями были выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования, а также позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

Динамика и исходы

На следующие сутки после поступления в клинический анализ крови: гемоглобин — 121 г/л, эритро-

циты — $4,79 \times 10^{12}/л$, гематокрит — 36,3%, тромбоциты — $387 \times 10^9/л$, лейкоцитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови: трансаминазы, мочевины, мочевого кислоты, билирубин и его фракции, липопротеиды в пределах референсных значений. Показатели свертывающей системы крови без значимых отклонений.

В эти же сутки выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании определялись фокусы истончения эпидермиса, акантоз и гиперкератоз. В дерме прослеживалась инфильтрация мономорфными клетками, округлой формы, со скудной эозинофильной цитоплазмой. Ядра клеток овоидные, с глыбчатым хроматином. При проведении иммуногистохимического исследования в клетках патологического образования определялась экспрессия CD117.

Уровень триптазы сыворотки крови был нормальным и составлял 8 мкг/л.

Для исключения поражения других органов и систем была выполнена ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG, по результатам которой очагов патологического гиперметаболизма не отмечено.

По результатам трепанобиопсии костного мозга признаков его поражения не было.

Таким образом, на основании анамнеза, клинического осмотра, результатов ПЭТ-КТ и морфо-иммуногистохимического исследования очагов пораженной кожи выставлен основной диагноз: «Диффузный кожный мастоцитоз».

В течение недели пациентка получала цетиризин, преднизолон, однако положительная динамика от лечения отсутствовала: патологические элементы продолжали медленно увеличиваться в размерах.

С учетом отсутствия терапевтического эффекта на антигистаминные препараты и глюкокортикоиды было принято решение об использовании иматиниба мезилата. Назначение данного препарата вне зарегистрированных показаний (off label) было проведено по решению консилиума врачей. В первые несколько дней терапии пузыри стали более гиперемизированными (рис. 2).

Последующая терапия иматинибом мезилатом привела к полному регрессу клинических проявлений мастоцитоза (рис. 3). Длительность лечения составила 6 мес.

Прогноз

Для большинства детей с кожными формами мастоцитоза прогноз благоприятный и болезнь регрессирует к наступлению пубертатного возраста [1, 21]. Но у 3–5% пациентов с диагнозом ДКМ клиническая картина атипична: диффузный тип поражения кожи, ранний дебют системных проявлений. В подобных клинических случаях развивается СМ, в том числе во взрослом возрасте. Прогноз зависит от формы СМ и способов проводимого лечения [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди трех форм кожного мастоцитоза — пигментной крапивницы, диффузного мастоцитоза (ДМ) и мастоцитомы — ДМ встречается реже всего и имеет худший прогноз. В систематическом обзоре 1747 случаев мастоцитоза у детей только 5% случаев были ДМ [10].

ДКМ определяется генерализованным утолщением большей поверхности кожного покрова при отсутствии отдельных очагов гиперпигментации [11]. Внешний вид пораженных участков кожи при данном заболевании

Рис. 2. Пациентка А., возраст 2,5 года. В первые дни терапии иматинибом мезилатом отмечаются гиперемия, отечность высыпаний. Наблюдается формирование пузырей с серозным содержимым, напряженной покрывкой в пределах ранее имеющихся папулезных элементов

Fig. 2. Patient A., age 2,5 years old. Rashes hyperemia and swelling are observed in the first days of imatinib mesylate therapy. There is the formation of bubbles with serous content, strained cap within the previously existing papular elements



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

традиционно называют «апельсиновой коркой» или «слоновой кожей». Из-за высокого числа мастоцитов в коже при данной форме не рекомендуется проверять наличие симптома Дарье – Унны, чтобы избежать потенциально массивной дегрануляции мастоцитов, которая может привести к проявлению внекожных симптомов. Несмотря на степень поражения кожи и тяжесть клинических симптомов в начале заболевания, ДМ обычно регрессирует к подростковому возрасту, часто оставляя после себя рубцовоподобные изменения, хотя у некоторых пациентов заболевание сохраняется и во взрослом возрасте [12].

Как и при всех типах мастоцитоза, для ДМ характерен синдром активации тучных клеток. Он проявляется кратковременными эпизодами высвобождения медиаторов воспаления без идентифицированного антигенного стимула, которые, в свою очередь, запускают приступ анафилаксии, сопровождающийся гиперемией кожи, крапивницей, зудом и гипотензией. Наличие внекожных симптомов не обязательно свидетельствует о системном типе заболевания, так как мастоциты кожи способны высвобождать медиаторы, оказывающие системное действие [22].

Патофизиологической основой данного заболевания является патогенный вариант в гене *c-KIT*, который нахо-

Рис. 3. Через 2 мес от начала терапии иматинибом мезилатом высыпания полностью разрешились с исходом в поствоспалительные гипо- и депигментированные пятна округлых очертаний, с четкими границами, диаметром до 0,7 см

Fig. 3. Two months after imatinib mesylate therapy initiation, rashes were completely resolved with outcome in post-inflammatory hypo- and depigmented rounded spots, with clear boundaries, up to 0.7 cm in diameter



Источник: Валиев Т.Т. и соавт., 2024.
Source: Valiev T.T. et al., 2024.

дится в длинном плече 4-й хромосомы [22]. Ген кодирует КИТ — трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью и плейотропными эффектами на различные виды клеток [22]. Большинство гемопоэтических клеток перестают экспрессировать КИТ после дифференцировки, тогда как мастоциты сохраняют способность кодировать данный рецептор на протяжении всего своего жизненного цикла [23]. При связывании с фактором стволовых клеток (SCF) происходит димеризация рецептора КИТ, которая приводит к активации внутриклеточной тирозинкиназы, что влечет за собой высвобождение из тучных клеток гистамина, протеогликанов, нейтральных протеаз, простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, а также интерлейкинов (IL-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8), фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма и определяет клиническую и патоморфологическую картину мастоцитоза [6].

Существуют различия в клинических особенностях мастоцитоза, а также в локализации патогенного варианта гена при манифестации заболевания у детей и взрослых [23]. Мастоцитоз взрослых обычно персистирует на протяжении всей их жизни и более чем в 90% случаев вызван патогенным вариантом в гене *c-KIT* с заменой аспарагина на валин в кодоне 816 [23, 24]. Мастоцитоз

у детей часто спонтанно регрессирует, а также отличается и обнаружением патогенных вариантов не в кодоне D816V экзона 17, а в других экзонах в 44% случаев, поэтому при отсутствии патогенного варианта D816V рекомендовано секвенирование всего гена *c-KIT* [24]. При этом не было найдено корреляции между фенотипом и генотипом заболевания, а также нет четкой связи локализации патогенных вариантов гена при наследовании мастоцитоза с появлением генетических изменений *de novo* [24].

Возникновение трудностей в постановке диагноза кожного мастоцитоза обусловлено сложностями в дифференциальной диагностике широкого спектра заболеваний, проявляющихся схожими клиническими проявлениями. В постановке диагноза помогают клинические признаки, лабораторные, инструментальные и гистологическое исследования, каковые и были проведены для подтверждения диагноза в нашем случае. При гистологическом исследовании при ДКМ отмечаются мастоциты, инфильтрирующие дерму, и субэпидермальный отек, вызывающий везикулобуллезные поражения [14]. Повышенные уровни триптазы коррелируют с количеством мастоцитов, степенью поражения кожи и тяжестью симптомов активации тучных клеток. Отдельно следует отметить, что уровень триптазы может быть нормальным [14]. Чтобы исключить системное поражение, пациентам с рецидивирующими симптомами или признаками поражения органов показаны диагностические исследования: биопсия костного мозга, УЗИ брюшной полости, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, органов таза или ПЭТ-КТ, а также поиск патогенного варианта мутации в гене *KIT* [14].

Тактика ведения детей с КФМ направлена на контроль симптомов, ассоциированных с дегрануляцией тучных клеток [6, 25]. Вариабельность триггеров у пациентов высока и может включать как механические и физические воздействия, так и инфекции, медикаментозные и алиментарные факторы [6, 25]. Необходимо избегать чрезмерных физических нагрузок, резких колебаний температур, повреждения кожного покрова [16, 25]. Стоит также упомянуть, что различные продукты, содержащие гистамин (например, вяленое мясо, копченая рыба, выдержанные сыры, ферментированные продукты, баклажаны), а также влияющие на усиление выработки гистамина (клубника, цитрусовые, ананасы, орехи, моллюски, шоколад), считаются триггерами [26].

Согласно недавнему исследованию, частота анафилактических реакций на вакцинацию у детей с мастоцитозом несколько выше, чем в общей популяции [27]. В клиническом случае L.G. Bankova и соавт. описана острая анафилактическая реакция с возникновением пузырей на коже после введения вакцины у пятилетнего ребенка с ДКМ [28]. Поскольку лекарственные препараты, обычно используемые при общей анестезии, могут дегранулировать мастоциты, рекомендуется выбирать анестетики с низкой способностью вызывать активацию МК и назначать антигистаминное лечение до и после процедур [29].

Симптоматическое лечение может быть проведено с использованием топических глюкокортикоидов, однако их длительное применение запрещено из-за побочных эффектов [6]. Поэтому в педиатрической практике рекомендовано использовать ингибиторы кальциневрина,

например пимекролимус, который показал отличные результаты в лечении заболеваний и имеет высокий профиль безопасности [17].

В качестве средств системной терапии используются препараты кромоглициевой кислоты, которые направлены на облегчение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и абдоминальная боль) [6]. Кроме кромоглициевой кислоты используются и антигистаминные препараты. Предпочтение отдается антигистаминным препаратам II поколения из-за отсутствия седативного действия [6, 30].

Среди генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с мастоцитозом исследовался омализумаб, который продемонстрировал быструю и долгосрочную эффективность в борьбе с тяжелыми симптомами, связанными с КФМ, у подростка с частыми эпизодами анафилаксии [18]. Также для лечения системного мастоцитоза у взрослых применялся ингибитор янусной киназы мидостаурин [19]. Данный препарат был использован *off label* у младенца с СМ, сопровождавшимся образованием пузырей, который ранее не поддавался традиционному лечению. После 12 нед лечения у ребенка наблюдалось значительное клиническое улучшение с полным регрессом буллезных элементов и снижением уровня триптазы сыворотки до близкого к нормальному [19]. Среди ингибиторов тирозинкиназ для лечения детей *off label* используется иматиниб. Так, он был применен в лечении двухлетнего ребенка с прогрессирующей формой кожного мастоцитоза и показал отличные результаты в виде полного регресса высыпаний в течение 2 мес терапии [20]. Также препарат был использован у детей с ДКМ в возрасте 3 и 11 мес. При приеме иматиниба наблюдался быстрый положительный эффект без побочных реакций, а после отмены отмечалась стойкая ремиссия в течение 2 лет наблюдений [31]. Выбор данного препарата объясняется неизвестным мутационным статусом *KIT* и его направленным действием в отношении патогенного варианта D816V (вне 17 экзона) [32]. Поскольку в 44% случаев патогенный вариант у детей обнаруживается вне кодона 816, было принято решение использовать иматиниба мезилат [24, 32].

В нашей работе продемонстрирована клиническая эффективность иматиниба мезилата, который позволил достичь полного регресса кожных проявлений у ребенка с ДКМ [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объективные клиничко-лабораторные трудности в диагностике ДКМ обусловлены редкостью данной патологии у детей и сходством клинической картины с другими дерматозами. Малое количество научных публикаций свидетельствует о необходимости повышать настороженность врачей в отношении мастоцитоза. С целью постановки правильного диагноза следует выполнить реакцию непрямо́й иммунофлуоресценции и/или патогистологическое исследование биопсийного материала. Большинство случаев имеют доброкачественное клиническое течение и разрешаются в период полового созревания. В других случаях антигистаминные препараты в сочетании с глюкокортикоидной терапией часто приводят к ремиссии, однако при неэффективном лечении возможно использование ингибиторов тирозинкиназ.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 19.12.2023).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed voluntary consent on publication of child's photos in medical journal, on-line version included (signed on 19.12.2023).

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.

Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene.

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.

Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.Т. Валиев — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.Н. Мурашкин — руководство, выработка концепции, редактирование рукописи.

Т.С. Бельшева — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

З.Г. Мисикова — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

Д.А. Пронина — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи.

Р.В. Епишев — анализ данных, написание черновика рукописи.

Р.А. Иванов — анализ данных, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Timur T. Valiev — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nikolay N. Murashkin — academic advising, concept development, manuscript editing.

Tatiana S. Belysheva — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

Zarina G. Misikova — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

Daria A. Pronina — data processing, data analysis, manuscript draft writing.

Roman V. Epishev — data analysis, manuscript draft writing.

Roman A. Ivanov — data analysis, manuscript draft writing.

ORCID

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.Н. Мурашкин

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

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

З.Г. Мисикова

<https://orcid.org/0009-0009-4243-3887>

Д.А. Пронина

<https://orcid.org/0000-0002-6548-569X>

Р.В. Епишев

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

Р.А. Иванов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4): 521–528. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
3. Lee HJ, Jang MJ, Bae EY, et al. Bullous cutaneous mastocytosis, a rarely reported disease in Asian children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(4):354–357. doi: <https://doi.org/10.12932/AP0471.32.4.2014>
4. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 update WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420–1427. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-731893>

5. Koga H, Kokubo T, Akaishi M, et al. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(5):542–546. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01212.x>
6. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Reports*. 2017;17(11):80. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0748-4>
7. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза // *Гематология и трансфузиология*. — 2021. — Т. 66. — № 2. — С. 280–311. — doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311> [Melikyan AL, Subortseva IN, Shuvaev VA, et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2021;66(2):280–311. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-280-311>]

8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
9. Schaffer JV. Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):205–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00581-5>
10. Meni C, Bruneau J, Gerogin-Lavialle S, et al. Pediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Dr J Dermatolog*. 2015;172(3):642–651. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>
11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034>
12. Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(3):351–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.04.001>
13. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001;42(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00466.x>
14. Hosking AM, Makdisi J, Ortenzio F, et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):348–352. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13651>
15. Pardanan A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1146–1159. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24553>
16. Azan JM, Torrelo A, Matito A. Update on mastocytosis (part 2): Categories, Prognosis, and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2015.11.002>
17. Mashiah J, Harel A, Bodemer C, et al. Topical pimecrolimus for pediatric cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(5):559–565. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.13339>
18. Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, et al. Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):425–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.014>
19. Liu M, Kohn L, Roach G, et al. Treatment of systemic mastocytosis in an infant with midostaurin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2929–2931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.032>
20. Hoffmann KM, Moser A, Lohse P, et al. Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation. *Blood*. 2008;112(5):1655–1657. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147785>
21. Lange M, Hartmann K, Carter MC, et al. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>
22. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):349–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.007>
23. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):648–650. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.291>
24. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F, et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol*. 2010;130(3):804–815. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.281>
25. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: Initial treatment options and long-term management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1097–1106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.002>
26. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1185–1196. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1185>
27. Carter MC, Metcalfe DD, Matito A, et al. Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: a group report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):880–893. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.063>
28. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, et al. Castells. Generalized Bullous Eruption after Routine Vaccination in a Child with Diffuse Cutaneous Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):94–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.08.008>
29. Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R, et al. Management around invasive procedures in mas-tocytosis: an update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):304–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.022>
30. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gulen T, et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):602–612. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-2325>
31. Morren MA, Hoppé A, Renard M, et al. Imatinib mesylate in the treatment of diffuse cutaneous mastocytosis. *J Pediatr*. 2013;162(1):205–207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.035>
32. Sciumè M, De Magistris C, Galli N, et al. Target Therapies for Systemic Mastocytosis: An Update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(6):738. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15060738>