

Касихина Елена Игоревна

**Научное обоснование междисциплинарной модели
ведения детей с мастоцитозом**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в отделе клинической дерматовенерологии и косметологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Жукова Ольга Валентиновна

Официальные оппоненты:

Заславский Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой дерматовенерологии;

Мачарадзе Дали Шотаевна, доктор медицинских наук, федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник клинического отдела;

Тамразова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских инфекционных болезней;

Шатохина Евгения Афанасьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии.

Защита состоится 23 декабря 2025 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300019> и <https://vak.gisnauka.ru/>

Автореферат диссертации разослан «_____» октября 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.019

кандидат медицинских наук, доцент

Острцова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мастоцитоз – редкое заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением клональных тучных клеток (ТК) в различных тканях и внутренних органах, таких как кожа, костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы и органы желудочно-кишечного тракта (Arber D.A. et al., 2022; Khoury J.D. et al., 2022; Valent P. et al., 2022, 2023). Несмотря на долгую историю, начавшуюся в 1869 г. с первого описания кожного мастоцитоза (Nettleship E., 1869), только в 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) окончательно признала мастоцитоз отдельной категорией заболеваний, более не относящейся к миелопролиферативным новообразованиям (Hartmann K. et al., 2016). Согласно последней международной консенсусной классификации мастоцитоза (ICC), разработанной консенсусной группой ВОЗ и Европейского Союза/США в 2022 г., выделяют кожный мастоцитоз (КМ), системный мастоцитоз и локализованную агрессивную опухоль тучных клеток (Arber D.A. et al., 2022; Khoury J.D. et al., 2022). К клиническим формам кожного мастоцитоза относят пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ), диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) и мастоцитому кожи (МК) (Arber D.A. et al., 2022; Leguit R.J. et al., 2023; Di Raimondo C. et al., 2021; Matito A. et al., 2018). Пятнисто-папулезную форму, также известную как пигментная крапивница, с 2016 г. подразделяют на два типа: мономорфный и полиморфный (Hartmann K. et al., 2016; Leguit R.J. et al., 2023).

Нерешенных вопросов в проблеме кожного мастоцитоза множество. В отечественной литературе до сих пор имеются единичные исследования, посвященные изучению эпидемиологических, клинико-лабораторных и иммунологических особенностей кожного мастоцитоза у детей (Потапенко В.Г. и соавт., 2018, 2021, 2024; Тамразова О.Б., 2020). Имеющиеся публикации, преимущественно, посвящены описанию клинических случаев и сложностям дифференциальной диагностики заболевания у детей (Потапенко В.Г. и соавт., 2018, 2021; Валиев Т.Т., 2024). Изучению мономорфного типа ППКМ, ДКМ (не более 2% всех форм мастоцитоза у детей) уделялось недостаточно внимания как в нашей стране, так и во всем мире (Greenberger S. et al., 2019; Méni C., 2015), в том числе, по причине отсутствия четкой систематизации клинических форм мастоцитоза. Обобщение отечественного и зарубежного опыта может позволить оптимизировать междисциплинарную тактику ведения этих сложных пациентов (Валиев Т.Т., 2024; Arock M., 2015). Изучению современных особенностей МК (ранее известной как солитарная мастоцитома) также уделялось недостаточно внимания в связи с устоявшимися мифами о ее «безобидности» и быстром регрессе (Ługowska-Umer H. et al., 2023; Cernova J. et al., 2023; Leung A.K.C., 2019).

Изучение коморбидной патологии мастоцитоза (психоневрологические расстройства, дефицит витамина D и аллергические заболевания) в зарубежной литературе проводилось, преимущественно, у взрослых (Murdaca G. et al, 2022; Elsaiey A. et al. 2021; Valent P. et al., 2019). Имеются единичные сообщения о более высокой частоте встречаемости инфантильных гемангиом среди детей с кожным мастоцитозом (Theoharides T.C. et al., 2015; Woźniak E. et al., 2023). В отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, в которых сообщалось о результатах исследования мутаций гена *c-KIT* у детей (Потапенко В.Г., 2024; Валиев Т.Т., 2024). Систематизированные данные об уровнях сывороточной триптазы и других лабораторных показателей при разных клинических формах кожного мастоцитоза у детей в нашей стране отсутствуют. Как следствие – отсутствие междисциплинарного взаимодействия дерматовенерологов, педиатров и других узкопрофильных специалистов при ведении детей с кожным мастоцитозом. Следовательно, изучение молекулярно-генетических показателей в совокупности с лабораторными, иммунологическими и клиническими маркерами активации ТК дало бы возможность определить тенденции течения заболевания и научно обосновать ведение детей разных групп риска. Повышение результативности наблюдения и лечения детей с кожным мастоцитозом представляется реальным при выборе стратегий, направленных на выявление патоморфологических и клинико-иммунологических особенностей каждой формы заболевания, позволяющих оценить шансы регресса или прогрессирования процесса. Таким образом, недостаточность систематизированных научных отечественных данных определило актуальность и выбор темы данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Исследования по проблеме мастоцитоза, проведенные отечественными учеными, немногочисленны. Большую часть публикаций составляют статьи, посвященные описанию клинических случаев (Меликян А.Л. и соавт., 2014; Потекаев Н.Н. и соавт., 2023, 2024, Шустова О.А. и соавт., 2015; Рахматуллина Н.М. и соавт., 2015; Тамразова О. Б., 2020), а также обзоры (Чернавина К. М. и соавт., 2021; Горланов И.А. и соавт., 2016; Лебедева Т.Ю. и соавт., 2008; Прошутинская Д.В. и соавт., 2017; Юсупова Л.А. и соавт., 2014; Халиулин Ю.Г., 2012). Диссертационное исследование на соискание ученой степени кандидата наук Пятиловой П.М. в 2018 г. было направлено на научное обоснование алгоритма диагностики мастоцитоза у взрослых пациентов с поражением кожи. Автором изучены зависимость клинических проявлений мастоцитоза у 30 взрослых в возрасте от 22 до 66 лет с разными подтипами заболевания (17% – кожным мастоцитозом и 73% – системным). В исследовании был сделан акцент на изучение роли уровней триптазы и нагрузки мутантных аллелей KIT D816V в периферической крови в зависимости от клинических проявлений и подтипа кожного и

системного процесса. Автор апробировала анкету для оценки состояния больного и критериев системности процесса, оценила уровень тревоги и депрессии у обследованных пациентов.

Более раннее диссертационное исследование (1986 г), проведенное Касимовым Н.К., было посвящено изучению клинико-морфологических особенностей и разработке новых методов лечения мастоцитоза у детей и взрослых. В своей работе Касимов Н.К. изучил клинические особенности течения заболевания у детей и взрослых пациентов. Детская выборка составила 46 человек. По причине отсутствия в 1986 г единой классификации мастоцитоза, автор сделал акцент на анализе электронно-микроскопической картины мастоцитоза и выделил клинические формы заболевания согласно выявленным первичным морфологическим элементам, доминирующим в клинической картине. При этом Касимовым Н.К. было дано описание всего двух случаев мастоцитомы кожи.

Данные о распространенности мастоцитоза в детском возрасте в доступной научной литературе крайне скудны. Предполагается, что показатели заболеваемости аналогичны или даже выше, чем при мастоцитозе у взрослых, и, как было установлено в наиболее цитируемом в мире популяционном исследовании Cohen S.S., составили 10–13 случаев на 100 000 населения старше 15 лет (Cohen S.S. et al., 2014). Греческие ученые отметили рост числа случаев КМ, в том числе мастоцитомы кожи (Vakirlis E. et al., 2017).

Эпидемиологические аспекты кожного мастоцитоза у детей в нашей стране в рамках диссертационных исследований до сих пор не изучались. В единичных обзорных зарубежных статьях обсуждены возможные факторы риска развития системного процесса при кожном мастоцитозе (Murphy M. et al.; 1999, Matito A. et al., 2018). В доступной литературе и обзорах практически отсутствует информация о факторах риска развития кожных форм мастоцитоза у детей; факторах, влияющих на регресс кожных проявлений у больных различными формами мастоцитоза, а данные о триггерах, провоцирующих обострение заболевания, не всегда соответствуют современной действительности. Этот вопрос также требует детализации, учитывая особенности климата, урбанизации, миграции в таком крупном мегаполисе, как г. Москва. Среди зарубежных работ последнего десятилетия следует выделить результаты клинического наблюдения за детьми с различными клиническими формами кожного мастоцитоза в Испании (REMA) и Польше (Центр изучения мастоцитоза в Гданьске) (Matito A. et al., 2018; Kiszewski A.E. et al., 2004; González-de-Olano D., 2017; Lange M. et al., 2012, 2017, 2021; de Olano D.G. et al., 2007). Heide R. была предпринята попытка определить корреляцию между значениями индекса тяжести течения мастоцитоза у детей и взрослых (SCORMA) и уровнем триптазы в сыворотке крови при первичном обращении пациента (Heide R. et al., 2009). Также требуется дальнейшее изучение этой темы для оценки возможной связи между тяжестью течения заболевания у детей и уровнем триптазы в процессе динамического наблюдения

(Sznurkowska K. et al., 2014; Lange M. et al., 2017; Belhocine W. et al., 2011). Так, китайские и американские авторы на основании своих наблюдений и исследований показали, что низкий уровень триптазы при наличии спленомегалии и других висцеральных проявлений не исключает системности процесса (Carter M.C. et al., 2015; Li Y. et al., 2020). Таким образом, вопрос о роли триптазы в диагностике мастоцитоза у детей остается открытым для обсуждения в научном мире и требует детализации при оценке прогноза и риска развития системности процесса.

Вопросы диагностики мастоцитоза в педиатрической практике зарубежными авторами в последние 10 лет, преимущественно, рассматриваются в рамках исключения системности процесса и ориентированы на изучение *KIT*-мутаций. Этот вопрос достаточно подробно изложен в рекомендациях ВОЗ и является на данный момент более актуальным во взрослой гематологической практике (Arase N. et al., 2020).

В отличие от указанных аналогов и прототипов, в данном исследовании на основании анализа сложившейся практики оказания медицинской помощи пациентам с мастоцитозом в Московском регионе за период 2017–2024 гг. и результатов проспективного обследования пациентов разработаны принципы персонифицированного подхода к ведению детей с различными формами мастоцитоза, тактика маршрутизации и междисциплинарного ведения детей с тяжелым течением заболевания. Индивидуальная стратегия ведения детей с кожным мастоцитозом в первую очередь направлена на предупреждение развития системности процесса в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных рисков.

Цель

Разработать модель междисциплинарного ведения детей с мастоцитозом на основании выявленных клинико-лабораторных и иммунологических нарушений.

Задачи исследования

1. Изучить структуру, динамику и тенденции заболеваемости мастоцитозом среди детского населения г. Москвы за период 2017–2023 гг.
2. Провести анализ и мониторинг комплексного влияния факторов риска на дебют, спонтанный исход или дальнейшую прогрессию кожного мастоцитоза у детей в системный мастоцитоз.
3. Изучить и сопоставить патоморфологические и дерматоскопические паттерны различных клинических форм и типов кожного мастоцитоза у детей.
4. Изучить концентрации сывороточной триптазы, ассоциированные со степенью тяжести и клиническими формами кожного мастоцитоза.

5. Определить патогенетически значимые сдвиги в молекулярно-генетическом, цитокиновом и хемокиновом профилях при разных морфотипах кожного мастоцитоза.
6. Разработать персонифицированный подход к терапии кожного мастоцитоза у детей с учетом выявленных морфотипов и клинико-лабораторных данных.
7. Разработать и апробировать модель междисциплинарного ведения детей с кожным мастоцитозом в условиях московского здравоохранения.

Научная новизна

Разработана научная концепция диагностики, раннего выявления системности поражения и междисциплинарного ведения детей с кожным мастоцитозом. Получены новые данные, расширяющие представления о частоте, структуре, патогенезе и эффективности терапии разных клинических форм кожного мастоцитоза у детей. Важным аспектом, подтверждающим актуальность данного исследования, явилось изучение эпидемиологических особенностей заболевания у детей в Московском регионе, характеризующемся большой численностью и плотностью населения. На основании результатов анализа первичной заболеваемости, распространенности, структуры клинических форм и типов заболевания в детской популяции впервые продемонстрирована тенденция к росту числа впервые выявленных случаев заболевания, в том числе, с поздним дебютом.

Обнаружены предпосылки развития и прогрессирования процесса, связанные с особенностями течения беременности у матерей детей с КМ, сопутствующей и коморбидной патологией у пациентов. На основании патоморфологического анализа различных клинических форм и типов определены морфотипы кожного мастоцитоза (с поверхностным, глубоким и массивным (диффузным) расположением тучноклеточного инфильтрата в дерме). Полученные данные об уровнях базальной сывороточной триптазы, концентрациях цитокинов (IL-1RA, IL-6, IL-8) и хемокинов (Eotaxin/CCL11, MCP-1(CCL2), GRO α /CXCL1, RANTES (CCL5)) в периферической крови, мутациях гена *c-KIT* при различных формах и типах кожного мастоцитоза расширили представление о патогенезе кожного мастоцитоза у детей. На основании анализа значений базальной сывороточной триптазы в контрольной группе и у детей больных КМ определены концентрации, характерные для каждой формы КМ, а также пороговая концентрация фермента, обусловленная развитием кожных медиаторных симптомов у детей. Впервые продемонстрирована корреляция интенсивности активации и дегрануляции ТК (медиаторных симптомов) кожного мастоцитоза с концентрациями триптазы, цитокинов и хемокинов в сыворотке крови. Получены данные, которые расширяют понимание процессов, приводящих к необходимости применения системной антимедиаторной терапии у детей с КМ.

Таким образом, впервые предложен научно-обоснованный подход к ведению детей с кожным мастоцитозом на основании комплексного исследования структуры, сопутствующей и коморбидной патологии, клинико-лабораторных показателей, определения морфотипов с последующим внедрением в практику алгоритма междисциплинарного ведения пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана, научно обоснована и внедрена в практику междисциплинарная модель комплексного ведения детей с КМ. Обоснована необходимость персонализированного расширения объема исследований, позволяющего определить тактику диспансерного наблюдения, лекарственной терапии и группы риска. Продемонстрировано, что определение морфотипов КМ имеет прогностическое значение и служит индикатором эффективности наружной терапии. Показано, что для оценки эффективности антимедиаторной системной терапии форм КМ с ранним дебютом целесообразно определение уровня сывороточной триптазы и индекса SCORMA; при формах КМ с поздним дебютом – только SCORMA. Представлены данные изучения дерматоскопических паттернов и сопоставления их с патоморфологическими признаками при разных клинических формах КМ, позволившие улучшить качество клинической и неинвазивной диагностики заболевания. Разработан способ дерматоскопической диагностики крупных по размеру высыпаний, приоритет которой защищен Патентом РФ № 193834 U1 «Устройство для сегментарного сканирования кожи с автоматической подачей иммерсионной жидкости». На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и патоморфологического исследования определены три группы риска детей с КМ (риск развития аллергических заболеваний, повышенного риска развития новообразований кожи и риска развития системного мастоцитоза), что позволило разработать и внедрить в практику модель диагностики и междисциплинарного ведения пациентов. Разработаны методические рекомендации «Кожный мастоцитоз у детей: клиника, диагностика, лечение», утвержденные экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы (20.05.2024), учебное пособие «Атопический дерматит и коморбидные заболевания».

Методология и методы исследования

Теоретической предпосылкой исследования стали отечественные и зарубежные исследования, посвященные изучению такого редкого заболевания, как мастоцитоз, у детей и взрослых. В работе использованы результаты открытого одноцентрового обсервационного комбинированного исследования с применением статистического, аналитического методов исследования, контент-анализа, текущего наблюдения, кабинетного исследования за период с 2017 по 2023 гг. Также в работе использованы клинические, лабораторные, дерматоскопическое,

инструментальное (ультразвуковое) и динамическое (проспективное наблюдение) исследования. Объект исследования: 310 детей с кожным мастоцитозом, сыворотки крови и биоптаты кожи. Контрольную лабораторную группу составили 20 практически здоровых детей.

Лабораторные методы включали в себя клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, исследование сывороточной триптазы, уровня 25-гидроксивитамина D, специфическое аллергообследование, ПЦР диагностику мутаций *c-KIT*, определение концентрации хемокинов, цитокинов в периферической крови. Диагноз ППКМ подтверждался результатом патоморфологического исследования биоптата кожи из очагов до назначения лечения. Детям с ДКМ, помимо патоморфологического исследования, проводилось иммуногистохимическое исследование. Патоморфологические паттерны сопоставлялись с дерматоскопическими признаками и клиническими проявлениями при различных формах заболевания. В исследовании применялись статистические методы исследования: для анализа полученных данных использовали средние величины, медиану, непараметрические критерии, регрессионный анализ, коэффициент корреляции Спирмена.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Зарегистрирован рост показателей заболеваемости кожным мастоцитозом у детей за период 2017–2023 гг. в 2,4 раза. В структуре заболевания доля клинических форм КМ с поздним дебютом составила 17,4%. Особенности дебюта, клинического течения КМ в сочетании с коморбидной патологией (аллергические заболевания, дефицит 25-гидроксивитамина D, инфантильные гемангиомы, множественные меланоформные невусы) детерминируются комплексом предикторов и факторов риска, сопутствующей патологией, отсутствием терапевтических подходов, позволяющих контролировать активность тучных клеток.

2. Характер морфологических изменений, связанный с особенностью расположения и плотностью тучноклеточного инфильтрата в дерме, имеет векторную направленность: дебют заболевания, выраженность медиаторных симптомов, иммунная дисрегуляция, активирующие мутации в гене *c-KIT*, ассоциация с дерматоскопическими паттернами.

3. Концентрация триптазы, цитокинов и хемокинов в сыворотке крови коррелирует с тяжестью медиаторных симптомов, органомегалией и коморбидной патологией у детей с кожным мастоцитозом. Дисбаланс иммунокомпетентных медиаторов (цитокины, хемокины) продемонстрирован при всех клинических формах и морфотипах КМ. Комплексный контроль за концентрациями триптазы, клиническими, биохимическими показателями крови с учетом шкалы тяжести кожного процесса позволил оптимизировать системную антимедиаторную терапию.

4. Особенности расположения тучноклеточных инфильтатов в дерме при разных морфотипах КМ и клинико-лабораторные сдвиги позволили патогенетически обосновать тактику применения системной и наружной терапии.

5. Эффективность персонифицированного подхода к ведению детей с разными клиническими формами и типами КМ обеспечивается ранней диагностикой заболевания, многоуровневой оценкой клинико-лабораторных изменений, определением групп риска и междисциплинарным подходом к наблюдению и коррекции выявленных нарушений.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования были внедрены в учебную и научную работу кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Разработанные методические рекомендации внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Забайкальского края (г. Чита), ГУЗ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (г. Ижевск), «Научно-исследовательский центр Клиника дерматологии» (г. Москва).

Личный вклад автора

Автором проведены анализ и систематизация данных по теме диссертационного исследования, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе, на основании которых подготовлен литературный обзор; сформулированы цель и задачи исследования, а также методологический подход к их реализации, разработан дизайн исследования, спланированы этапы его проведения. Автор непосредственно принимала участие в наборе пациентов, формировании клинических групп, участвовала в проведении клинического и лабораторного обследования, полностью осуществляла динамическое наблюдение и контроль за эффективностью лечения больных КМ. Осуществляла анализ и систематизацию полученных данных эпидемиологического, клинического (отбор пациентов, клинический осмотр, расчет индексов тяжести кожного мастоцитоза), лабораторного, патоморфологического, дерматоскопического исследований, определила и обосновала корреляционные связи между полученными результатами. Автором самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, подготовлены основные публикации, отражающие результаты исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и научные положения диссертации соответствуют пунктам 1–4, 6–8 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным количеством клинических наблюдений (в исследование включены 310 пациентов), объемом клинического и лабораторного материала, строгим отбором пациентов в соответствии с критериями включения, исключения и невключения (одобрено локальным Комитетом по Этике при государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», протокол № 58 от 31 марта 2022 г.).

Выполнение диссертации явилось итогом фрагмента научно-исследовательской работы, осуществляемой в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» в рамках целевой научной Программы Департамента здравоохранения города Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения 2023-2025» по теме «Научное обоснование и разработка персонализированных подходов к ведению пациентов с заболеваниями и новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем».

Основные положения доложены и обсуждены на всероссийских и международных научно-практических конференциях, в том числе: XI Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2021 г.); XII Всероссийском Форуме дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (г. Москва, 2022 г.); XIII Всероссийском Форуме Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2023 г.); 16, 17 и 18 Всероссийских Съездах Национального альянса дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2023-2025 гг.); VII, VIII и IX Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVI, XXVII и XXVIII Кашкинские чтения) (г. Санкт-Петербург, 2023-2025 гг.); Первом межрегиональном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием (г. Москва, 2023 г.); Всероссийской научно-практической конференции «A posteriori. Междисциплинарные аспекты дерматологии детского возраста» (г. Оренбург, 2023 г.); Республиканской научно-практической конференции дерматовенерологов, косметологов, педиатров и аллергологов Удмуртской Республики «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (г. Ижевск, 2023 г.); конференции AAAAI (The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) Annual Meeting (США, г. Сан-Антонио, 2023 г.); конференции AAAAI Annual Meeting, Embracing the Evolution of Patient Care, (США, г. Анахайм, 2023 г.);

Международной научно-практической конференции «Современные проблемы медицинского образования и науки», посвященной 85-летию Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (Киргизия, г. Бишкек, 2024 г.), XV научно-практической конференции с международным участием «Детская медицина – 12 шагов в будущее» (г. Москва, 2025 г.).

Апробация диссертации состоялась на заседании научных отделов ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» 26 мая 2025 г., протокол №45.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 19 в журналах, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science); 1 – в RSCI; 5 – в журналах из перечня ВАК; 9 – в иных изданиях; 1 – патент; 1 – учебно-методическое пособие; 1 – методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 273 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных клинических наблюдений, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 82 таблиц и 78 рисунков. Список литературы включает 322 источника, из них – 61 российских и 261 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с международными этическими нормами и принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 75-й Генеральной ассамблеи WMA, г. Хельсинки, Финляндия, 16-19 октября 2024 г.). Открытое одноцентровое обсервационное комбинированное исследование выполнялось на базе филиала «Юго-Западный» с клиникой аллергических болезней кожи и обособленного подразделения «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», в рамках которого проведены ретроспективный (2017–2023 гг.) и проспективный (2022–2024 гг.) анализ результатов обследования детей с различными клиническими формами КМ. Клинический диагноз у детей формировался с учетом классификации ВОЗ (2022 г.) (Arber D.A. et al., 2022; Khoury J.D. et al., 2022).

Критерии включения в проспективный этап исследования:

- дети мужского и женского пола в возрасте от 0 месяцев до 17 лет включительно с различными клиническими формами и типами КМ;
- письменное информированное согласие пациента / родителя пациента на проведение лабораторного исследования.

Критерии исключения: отказ родителей от исследования.

Контрольная группа (лабораторный контроль) была сформирована из 20 детей без КМ и отягощенного аллергического анамнеза.

Этапы и программа диссертационного исследования отражены в Таблице 1.

Таблица 1 – Этапы и программа научного исследования

Название этапа	Объект и методы исследований	Объем исследования
Этап 1 - Эпидемиологический		
Оценка заболеваемости мастоцитозом и распространенности заболевания среди детского населения г. Москвы	Объект исследования: статистическая среда (население г. Москвы, больные мастоцитозом) Статистическая отчетная форма №12 Метод исследования: эпидемиологический Выкопировка повозрастной заболеваемости из амбулаторных карт (форма № 025у-04)	Статистические показатели общей и первичной заболеваемости а 2017–2023 гг.
Анализ структуры мастоцитоза	Объект исследования: статистическая отчетная форма № 025у-04 Метод исследования: статистический, эпидемиологический и метод текущего наблюдения	Сплошная выборка – 819 карт Малая выборка – 310 карт амбулаторного больного кожными формами мастоцитоза
Этап 2 - Клинико-лабораторный		
Анализ клинического течения различных форм мастоцитоза	Объект исследования: пациенты, медицинская документация Метод исследования: ретроспективный/проспективный анализ, метод выкопировки данных, клинико-аналитический	Сплошная выборка 310 детей с кожными формами мастоцитоза
Определение дерматологического индекса оценки тяжести мастоцитоза (SCORMA), педиатрическая шкала оценки тяжести течения мастоцитоза	Объект исследования: пациенты, медицинская документация Метод исследования: клинико-аналитический	Дети с ДКМ и ППКМ
Определение уровня сывороточной триптазы	Объект исследования: сывортка крови пациентов Метод исследования: метод иммунофлюоресценции (технология ImmunoCAP); клинико-аналитический	Сплошная выборка. Все пациенты с кожными формами мастоцитоза. Контрольная группа (n=20)
Определение лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический профиль)	Объект исследования: сывортка крови пациентов Методы исследования: лабораторные; метод выкопировки данных	Все пациенты (n=310)

Продолжение Таблицы 1

Название этапа	Объект и методы исследований	Объем исследования
Анализ патоморфологических паттернов	Объект исследования: биоптаты кожи пациентов Метод исследования: гистологическое исследование	Пациенты с ДКМ (n=5); полиППКМ (n=30); моноППКМ (n=30); МК (n=5)
Определение концентрации цитокинов (IL-1RA, IL-6, IL-8) и хемокинов (Eotaxin/CCL11, MCP-1(CCL2), RANTES (CCL5), GRO α /CXCL1)	Объект исследования: сыворотка крови пациентов Метод мультиплексного анализа	Пациенты с КМ (n=90); контрольная группа (n=20)
Уровень общего IgE	Объект исследования: сыворотка крови пациентов Метод исследования: иммуноферментный анализ; клинико-аналитический	Сплошная выборка (n=310)
Уровень 25-гидроксивитамина D	Объект исследования: сыворотка крови пациентов Метод исследования: электрохемилуминесцентного иммуноанализа (ECLIA)	Пациенты с ППКМ, ДКМ, мастоцитомой (n=60)
Определение активирующих мутаций с- <i>KIT</i>	Объект исследования: сыворотка крови пациентов Метод исследования: ПЦР	Пациенты с моноППКМ, полиППКМ, ДКМ (n=36)
Изучение дерматоскопических паттернов	Объект исследования: пациенты Метод исследования: дерматоскопический	Сплошная выборка (n=310)
Этап 3 - Организационно-аналитический		
Выявление и анализ предикторов и факторов риска развития мастоцитоза, тяжести течения и развития системности процесса	Объект исследования: пациенты Метод исследования: клинико-аналитический, аналитический метод, структурный анализ Методы статистики: непараметрические методы оценки достоверности результатов исследования: наличие связи между явлениями и признаками методом корреляции рангов Спирмена, связь между явлениями по критерию согласия Пирсона (χ^2).	Число событий, связанных с дебютом мастоцитоза, данные анамнеза, развития медиаторных симптомов, результаты клинико-лабораторного исследования (n=310)
Научное обоснование методов диагностики и лечения пациентов с кожными формами мастоцитоза	Метод исследования: аналитический метод Методы статистики (непараметрические методы оценки достоверности результатов исследования) Изучение и обобщение опыта, монографического описания Метод организационного эксперимента	Данные, полученные на основании анализа факторов риска, данных результатов клинико-лабораторного исследования 310 пациентов

На первом этапе (эпидемиологический блок) были использованы статистический, аналитический методы исследования, контент-анализа, результаты текущего наблюдения, кабинетного исследования за период с 2017 по 2023 гг. В связи с редкой встречаемостью КМ проведено сплошное ретроспективное исследование на открытой когорте.

На втором этапе проводилось проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование. Из общей выборки были сформированы 5 групп: группа полиморфного типа

ППКМ (n=139), группа мономорфного типа ППКМ (n=64), группа с множественными МК и «большими» (размером более 2 см) МК (n=67), группа малых МК размером менее 1 см (n=35) и группа ДКМ (n=5). Всем пациентам проводились клинические (оценка степени тяжести медиаторных симптомов кожного мастоцитоза по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза, плотности высыпаний, зуда и медиаторных симптомов, дерматоскопическое, лабораторное и инструментальное исследование органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов. УЗ-исследование органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов проводилось всем детям с ППКМ, ДКМ, множественными мастоцитами и крупными мастоцитами, размер которых превышал 2 см в диаметре. Для определения тяжести состояния больного, оценки риска развития системного процесса, при определении показаний для назначения антимедиаторной терапии, а также в процессе диспансерного наблюдения (не менее одного раза в год) проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и мезентериальных лимфатических узлов.

Тяжесть медиаторных симптомов и ответ на проводимую терапию оценивали по градуированной шкале тяжести мастоцитоза, предложенной European Competence Network on Mastocytosis в 2016 г. (Таблица 2).

Таблица 2 – Педиатрическая шкала оценки тяжести мастоцитоза

Степень	Выраженность симптомов
Степень 0	Нет симптомов
Степень 1	Легкие симптомы, лечение не требуется
Степень 2	Средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимедиаторного типа.
Степень 3	Тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией
Степень 4	Тяжелые нежелательные явления, требующие неотложной терапии и госпитализации

В исследовании была использована шкала оценки тяжести течения мастоцитоза SCORMA (SCORing MASTocytosis), предложенная R. Heide (2001) для расчета тяжести процесса в случаях ППКМ и ДКМ у детей, поскольку выраженность клинических проявлений может изменяться со временем и в результате лекарственной терапии. В первом (А) разделе индекса SCORMA (формула расчета $A/5 + 5B + 2C/5$) оценивалась степень вовлечения кожи в процесс. В разделе В проводилась оценка интенсивности процесса по степени выраженности пигментации/эритемы, экссудации, инфильтрации и феномена Дарье по шкале от 0 до 3 (0 = отсутствует, 3 = самый тяжелый). Субъективные и системные медиаторные симптомы (провоцирующие факторы, флашинги, диарея, кожный зуд и боли в костях), оценивались в части С самим пациентом по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS/ВАШ), где 0 = отсутствует и 10 = непрерывно присутствует. Итоговая величина балла по шкале SCORMA варьирует от 5,2 до 100 баллов.

Проводимая терапия

В исследовании проведена оценка эффективности системной терапии кетотифеном. Препарат кетотифен назначался в возрастных дозировках в лекарственных формах сироп и таблетки: детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет по 2,5 мл (0,5 мг) 2 раза в сутки; детям в возрасте от 3 до 17 лет включительно в дозировке по 1 таблетке (1 мг) или 5 мл в форме сиропа 2 раза в сутки в течение 3-6 месяцев в зависимости от выраженности кожных и системных медиаторных симптомов с перерывом на 2 месяца, далее при необходимости курсы повторялись. Эффективность оценивалась на основании динамики индекса SCORMA. Контрольные точки исследования были определены как 0 – до лечения; 1 контрольная точка – через 1 год, 2 контрольная точка – через 2 года. Оценка динамики уровней триптазы (мкг/л) на фоне терапии у детей с различными клиническими формами КМ проводилась на основании значений, полученных до лечения (контрольная точка 0) и через 1 и 2 года (1 и 2 контрольная точка).

Назначение антигистаминных препаратов 1 и 2 поколения (хифенадин 25 мг/сут, хлоропирамин, цетиризин) проводилось курсами до 14 дней для подготовки к вакцинации, периоперационного ведения, развития кожных медиаторных симптомов, обусловленных гистамином. Наружная терапия назначалась в зависимости от клинической формы и морфотипов КМ. Для купирования островоспалительных экссудативных элементов сыпи (пузыри, волдыри) были рекомендованы топические глюкокортикостероиды, гель дифенгидрамин, гель диметинден. Для пролонгированной терапии кожных высыпаний применялись топические ингибиторы кальциневрина (крем 1% пимекролимус, 0,03%, 0,1% мазь такролимус).

Методы статистической обработки данных

В качестве статистического источника информации были использованы данные формы №12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и Приложения «Дерматозы», разработанного ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» за 2017–2023 гг. Для вычисления уровня заболеваемости в интенсивных показателях на 100 тыс. населения использованы данные о численности населения г. Москвы за период 2017–2023 гг. Обработка и анализ первичного материала были выполнены с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365 и «IBM SPSS Statistics Version 12». Описательная статистика включала количество (n) и процентное (%) соотношение пациентов в соответствии с возрастными группами детей с установленным диагнозом кожного мастоцитоза (шифр по МКБ–Х – Q82.2). Параметрические данные представляли в виде средних величин, стандартного отклонения, моды; непараметрические – медианы (Me) и нижних и верхних квартилей (Q 0,25–Q 0,75), диапазон размаха. Анализ

корреляционных связей между двумя явлениями (значениями триптазы и других лабораторных показателей, выраженностью клинических (медиаторных) проявлений) был проведен с использованием линейного регрессионного анализа, коэффициента корреляции рангов Спирмена. Для определения значимости различий (p) между двумя выборками и контрольной группой использовался критерий Колмогорова-Смирнова, критерий знаков. При нормальном распределении выборок и однородности дисперсий использовался коэффициент ранговой корреляции Пирсона r . Оценка различий частоты исходов в зависимости от действия факторов, достоверности различий в двух или нескольких сравниваемых группах и при двух или нескольких результатах определялась критерием согласия (соответствия) χ^2 , предложенным К. Пирсоном. Для оценки вероятности исходов и роли факторов в вероятных исходах использовался метод многофакторной логистической регрессии. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические особенности КМ

В период 2017–2023 гг. в Москве отмечалась тенденция к росту числа больных кожным мастоцитозом. Число впервые установленных случаев КМ за период с 2017 по 2022 г. среди детей возрастной группы 0–14 лет выросло в 5,7 раз. В 2023 г. число случаев, зарегистрированных впервые, снизилось на 46,7%. В целом, в возрастной группе 0–17 лет число зарегистрированных впервые случаев за анализируемый период 2017–2023 гг. выросло в 2,7 раза (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение числа впервые установленных случаев мастоцитоза кожи во всех возрастных группах в 2017–2023 гг. (в абсолютных значениях)

Возрастные группы	Год						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Дети (0–14 лет)	61	68	72	74	281	349	162
Подростки (15–17 лет)	1	2	5	7	12	19	5
Детское население (0–17 лет)	62	70	77	81	293	368	167
Взрослые (от 18 лет и старше)	1	1	27	26	75	54	30
Всего	63	71	104	107	368	422	197

Значительное повышение числа выявленных впервые случаев КМ произошло в 2021 г.: число заболевших детей в возрастной категории 0–14 лет увеличилось

в 3,8 раза по сравнению с 2020 г. Это связано с повышением доступности определения сывороточной триптазы, увеличением числа пациентов с диагнозом КМ, подтвержденным патоморфологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Так, в 2022 г. число первичных случаев увеличилось в 1,2 раза. В подростковой группе до 2020 г. регистрировались единичные случаи заболевания. В 2021–2022 гг. суммарно был зарегистрирован 31 случай мастоцитоза. Дебют в подростковом возрасте связан с развитием мономорфного типа ППКМ, который в структуре всех форм кожного мастоцитоза составляет 6,6%. В 2017 г. на 2270 обращений детей в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» по поводу кожных заболеваний приходился 1 случай кожного мастоцитоза (в возрастной категории 0–17 лет). В 2018 г. это соотношение составило 1995:1, в 2019 г. – 834:1, в 2020 г. – 863:1, в 2021 г. – 491:1, в 2022 г. – 376:1, в 2023 г. – 883:1.

В исследуемой выборке преобладали дети с ППКМ (65,5%) и МК (32,9%). Дети с ДКМ составили 1,6% (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с разными клиническими формами и типами КМ по полу (абсолютные значения, %)

Клинические формы, типы	Пол		Итого
	Мужской	Женский	
МоноППКМ	35 (54,7%)	29 (45,3%)	64 (20,7%)
ПолиППКМ	88 (63,3%)	51 (36,7%)	139 (44,8%)
МК (множественные и размером более 2 см)	40 (59,7%)	27 (40,3%)	67 (21,6%)
МК размером менее 1 см	19 (54,3%)	16 (45,7%)	35 (11,3%)
ДКМ	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (1,6%)
Всего	186 (60,0%)	124 (40,0%)	310 (100,0%)

Выделение в исследовании типов МК по размеру и типов ППКМ связано с различиями в клинико-лабораторных показателях и исходах. Соотношение мальчиков и девочек составило 1,5:1, что соответствует данным систематического обзора Méni C. et al. (2015) о преобладании среди детей, болеющих мастоцитозом, лиц мужского пола.

Анализ дебюта КМ важен с прогностической точки зрения и необходим для формирования индивидуальной траектории ведения детей с КМ. Для благоприятно протекающих форм (МК и полиППКМ) характерен ранний дебют (от 0 до 2 лет), для моноППКМ («взрослый» тип) – поздний дебют с вероятным сохранением высыпаний во взрослом возрасте. У трети детей с КМ процесс дебютировал в возрасте старше 1 года, а у 17,4% – после двух лет. Средняя арифметическая дебюта заболевания у детей с поли ППКМ составила 6,4 месяца, у детей с моноППКМ – 5,1 лет. В 80,6% случаях мастоцитомы дебютировали в возрасте до года, в 10,4% – после достижения возраста двух лет. Дебют мастоцитомы кожи (особенно множественной) в

возрасте старше двух лет требует тщательного наблюдения за пациентами: риск трансформации процесса в поли- или моноППКМ составил ОШ=2,04, 95% ДИ: 0,73–3,71, $r=0,695$, $p<0,05$.

Для моноППКМ («взрослый» тип мастоцитоза) – поздний дебют после 2 лет связан с сохранением высыпаний во взрослом возрасте (ОШ=2,10, 95% ДИ: 0,93–3,60, $r=0,610$, $p<0,05$).

Предикторами развития заболевания у детей с клиническими формами КМ с ранним дебютом выступали:

- анемия (ОШ= 3,54, 95% ДИ: 2,11–4,78; $r=0,492$, $p<0,05$) – в 18,1%;
- гестоз и угроза прерывания беременности (ОШ=2,74, 95% ДИ: 0,49–6,14; $r=0,506$, $p<0,05$) – в 22,6%;
- прием во время беременности препаратов дидрогестерона (или микронизированного прогестерона) (ОШ=3,34, 95% ДИ: 1,91–5,18; $r=0,441$, $p<0,05$) – в 19,7%;
- резкая смена климата, миграция (ОШ=4,00, 95% ДИ: 0,90–4,90; $r=0,404$, $p<0,01$) – в 19,9%;
- курение родителей (ОШ=2,33, 95% ДИ: 0,81–2,78; $r=0,534$, $p<0,05$) – в 29,3 %;
- отягощенный семейный аллергоанамнез (ОШ=3,49, 95% ДИ: 2,18–5,23; $r=0,418$, $p<0,05$) – в 30,9%.

У пациентов с моноППКМ наличие аллергической патологии у близких родственников не являлась значимой ($\chi^2=10,65$, $p=0,345$) по сравнению с выборкой детей с полиППКМ. Слабую корреляционную зависимость продемонстрировали такие факторы риска, как перенесенные инфекционные заболевания в период гестации (ОШ=4,88, 95% ДИ: 0,65–5,29, $r=0,352$), искусственное вскармливание (ОШ=6,69, 95% ДИ: 1,18–3,23, $r=0,303$). Их следует учитывать в совокупности с более значимыми факторами.

Предикторами риска развития моноППКМ с поздним дебютом являлись такие факторы, как:

- резкая смена климата (ОШ=1,33; 95% ДИ: 0,10–0,56; $r=0,654$; $p<0,01$) – в 75,0%;
- курение родителей (ОШ=2,33; 95% ДИ: 0,71–2,81, $r=0,523$, $p<0,01$) – в 29,7%;
- отягощенная наследственность по мастоцитозу (ОШ=3,37, 95% ДИ: 0,94–5,81, $p<0,01$) – в 11,0%;
- отягощенный семейный онкологический анамнез (ОШ=20,722, 95% ДИ: 4,388–159,783, $p<0,001$) в 37,5% случаев.

Наследственный фактор (отягощенная наследственность по мастоцитозу) играет более существенную роль в развитии клинических форм КМ с поздним дебютом по сравнению с формами с ранним дебютом заболевания (11,0% против 1,4%) ($\chi^2=23,209$, $p<0,01$).

Таким образом, роль клинико-анамнестических факторов при выделении клинических форм КМ с ранним и поздним дебютом можно оценить как предиктивную: при формах с ранним

дебютом – отягощенный акушерский анамнез ($p<0,05$), социально-гигиеническое поведение ($p<0,01$), отягощенный семейный аллергоанамнез ($p<0,05$); при поздних – отягощенная наследственность по мастоцитозу ($p<0,01$), отягощенный семейный онкологический анамнез ($p<0,001$), социально-гигиенические факторы ($p<0,01$).

Предикторами, влияющие на тяжесть течения КМ являлись:

- органомегалия, мезаденит (ОШ=2,04, 95% ДИ: 1,72– 2,54, $p<0,001$);
- отказ от проведения антимаediatorной терапии (ОШ=0,76, 95% ДИ: 0,49–0,91; $p<0,05$);
- морфотип с глубоким расположением дермального тучноклеточного инфильтрата (ОШ=0,98, 95% ДИ: 0,86 -1,12; $p<0,05$);
- сопутствующая соматическая патология (ОШ=2,56, 95% ДИ: 0,49–2,91; $p<0,05$);
- уровень базальной сывороточной триптазы выше 5,0 мкг/л (ОШ=2,06, 95% ДИ: 1,83–2,48; $p<0,001$);
- выявление мутации *KIT* D816V (ОШ=2,25, 95% ДИ: 0,66–2,98; $p=0,052$).

Размер мастоцитомы более 2 см («большая» МК) оказался фактором риска более тяжелого течения процесса по сравнению с «малой» мастоцитомой (ОШ = 3,27, 95% ДИ: 0,97–5,02, $r=0,536$, $p<0,05$). Течение процесса, сопровождающееся уровнем триптазы выше 5,0 мкг/л, лимфаденопатией и органомегалией достоверно чаще регистрировались у детей с множественными МК по сравнению с изолированными мастоцитомами кожи ($\chi^2=27,59$, $p<0,05$).

Спонтанный регресс наблюдался у пациентов с клинических формами КМ с ранним дебютом. Медианное время полного регресса МК с учетом всех форм и полиППКМ, составило 9,0 [7,0; 12] лет (диапазон 5–17 лет). Сроки регресса изолированных мастоцитом были достоверно короче по сравнению с множественными и «большими» мастоцитомами ($\chi^2= 4,547$, $p<0,05$). Сроки регресса высыпаний при полиППКМ составили Ме 15 [10, 17] лет с диапазоном (10–22 лет).

Сопутствующая и коморбидная патология у детей с КМ

Из 310 обследованных нами детей сопутствующая патология была выявлена у 132 (42,5%) пациентов. Структура сопутствующей патологии, наиболее часто диагностируемой у детей с КМ, представлена на Рисунке 1.

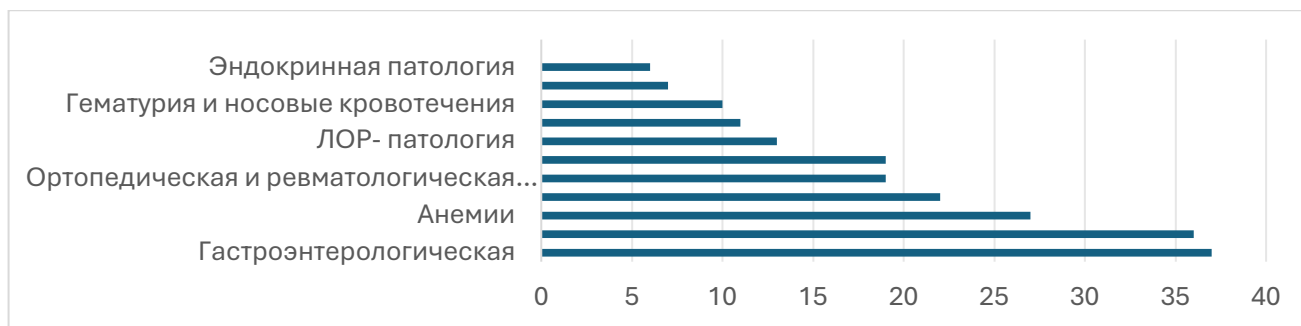


Рисунок 1 – Структура выявленной сопутствующей патологии у детей с КМ (абсолютные значения)

Неврологические и психокогнитивные нарушения были выявлены у 11,6% наблюдаемых детей с КМ, что приближается к данным, полученным в результате зарубежного исследования Sagües-Sesé E., 2023. Усталость и нарушение сна расценивались как тяжелые медиаторные симптомы, требующие длительной антимедиаторной терапии. Было определено, что при значении триптазы более 11,0 мкг/л дети предъявляли жалобы на усталость достоверно чаще, чем дети с низкими значениями фермента ($\chi^2=32,643$, $p<0,05$). Анализ сопутствующей патологии свидетельствует о необходимости (по показаниям) консультаций специалистов (гематолога, кардиолога, невролога, гастроэнтеролога): частота развития кожных и системных медиаторных симптомов активации ТК (гастроэнтерологических, респираторных, неврологических) у пациентов с сопутствующими заболеваниями достоверно выше, чем у детей с КМ без соматической патологии. Различия в частоте развития кожных и системных медиаторных симптомов в сравниваемых группах (с сопутствующей патологией и без) статистически достоверны ($\chi^2=14,636$, $p<0,001$).

Анализ частоты коморбидной патологии приведен в Таблице 5. Полученные результаты легли в основу обоснования выделения групп риска и разработки алгоритма междисциплинарного ведения детей с КМ.

Таблица 5 – Частота коморбидной патологии у пациентов с кожным мастоцитозом

Коморбидные патологии	Формы с ранним дебютом	Формы с поздним дебютом	χ^2 , p
Недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D (25(OH)D)	81,0%	100,0%	$\chi^2=4,659$, $p<0,05$
Инфантильные гемангиомы	7,3%	1,5%	$\chi^2=6,699$, $p<0,01$
Аллергические заболевания	55,3%	37,5%	$\chi^2=21,677$, $p<0,01$
Меланоформные невусы	12,9%	53,1%	$\chi^2=7,963$, $p<0,01$

В процессе обследования аллергические заболевания были диагностированы у 40,9% детей. Аллергические заболевания достоверно чаще диагностировались при

клинических формах КМ с ранним дебютом, чем у детей с поздним дебютом КМ ($\chi^2=21,677$, $p<0,01$). Уровень общего IgE превышал референсные значения у 19,4% пациентов среди всех обследованных 310 детей с мастоцитозом. При сравнительном анализе уровней общего IgE в обеих группах детей с КМ (с аллергическими заболеваниями и без таковых) определение данного показателя не явилось статистически значимым признаком – индикатором наличия аллергического заболевания ($\chi^2=1,171$, $p=0,331$). Результаты определения специфических IgE (sIgE) являются наиболее показательными для проведения дифференциальной диагностики между медиаторными симптомами и немедленными аллергическими реакциями. Среди детей с аллергическими высыпаниями sIgE к пищевым и ингаляционным аллергенам были выявлены у 58 (45,7%) детей. Превышение значения общего IgE выше 600 Ед/л отмечалось только у 2 (0,6%) пациентов из 310 детей с КМ с разными клиническими формами и относительно низким значением БСТ.

Морфотипы кожного мастоцитоза. Патоморфологические и дерматоскопические паттерны различных клинических форм и типов кожного мастоцитоза у детей

В результате патоморфологического исследования особенностей формирования инфильтратов ТК при КМ по отношению к слоям кожи были выделены три морфотипа КМ:

- морфотип с поверхностным расположением ТК-инфильтрата в верхней трети дермы (сосочковом слое) наблюдается при полиморфном типе ППКМ, «малых» МК. Для дерматоскопической картины данного морфотипа характерны одновременное присутствие различной степени выраженности сосудистых паттернов, периферической пигментации и желтого окрашивания очага с постепенным формированием через несколько лет пигментной псевдосети. Если системная и наружная противовоспалительная терапия не проводилась сосудистые паттерны не исчезают, более того, они длительно сопровождают пигментный паттерн (Рисунок 2).

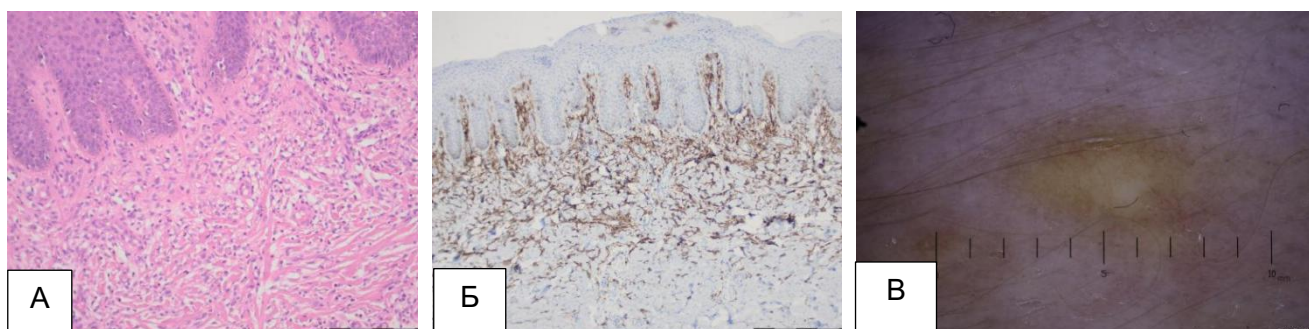


Рисунок 2 – Патоморфологическая, иммуногистохимическая и дерматоскопическая картина морфотипа с поверхностным расположением инфильтрата:

А – окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$; Б – иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD117, позитивная реакция на клетках инфильтрата сосочкового слоя дермы, увеличение $\times 100$; В – периферическая пигментация, желтое окрашивание очага.

- морфотип с глубоким (в сетчатом слое дермы) и/или глубоким и поверхностным расположением инфильтрата в дерме наблюдается при мономорфном типе ППКМ. Дерматоскопическая картина представлена бесструктурными областями желто-коричневого цвета с постепенным формированием стойкой пигментации по типу псевдосети. Сосудистый паттерн выражен слабо по периферии или не определяется (Рисунок 3 В).

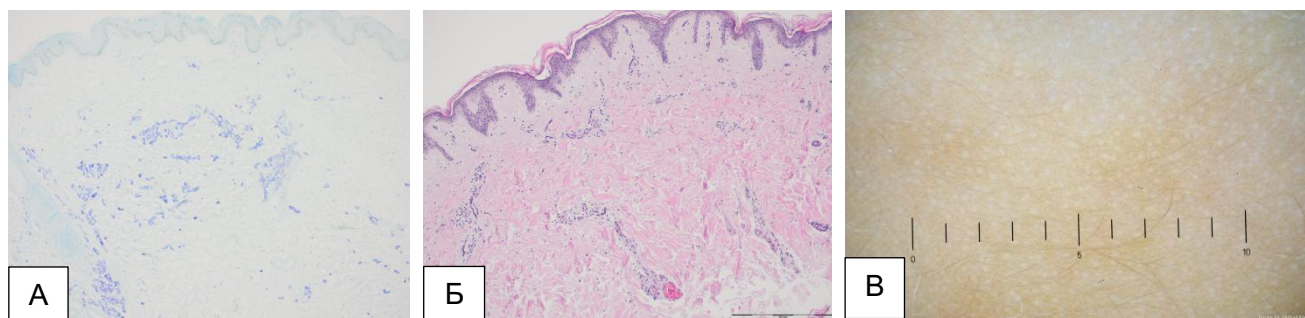


Рисунок 3 – Патоморфологическая картина и дерматоскопическая картина морфотипа с глубоким и с глубоким и поверхностным расположением инфильтрата:
А – окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$. Б – окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$. В – бесструктурная область желто-коричневого цвета

- морфотип с массивным тучноклеточным инфильтратом (характерен для ДКМ и «больших» МК). Дерматоскопические паттерны связаны с динамикой буллезных высыпаний: характеризуются сменой выраженного желтого и желто-розового окрашивания очагов (до 2-х лет) на бесструктурные белые области (к 3–4 годам) как следствие развития фиброза. Пигментация по мере регресса буллезных очагов не формируется (Рисунок 4В).

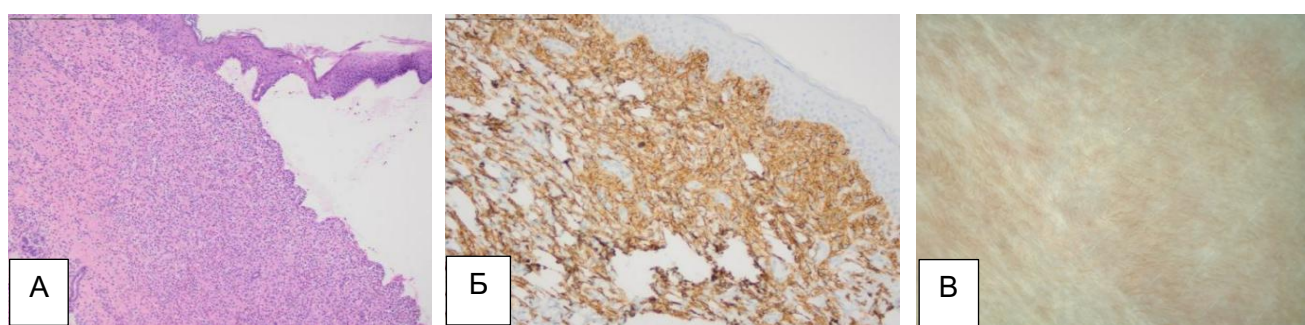


Рисунок 4– Диффузный кожный мастоцитоз. А – плотный лимфомоноцитарный инфильтрат в верхней половине дермы. Отслойка эпидермиса с формированием субэпидермального пузыря. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 100$.
Б – иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD117, выраженная позитивная реакция на подавляющем большинстве клеток инфильтрата, увеличение $\times 100$.
В – белая бесструктурная область в центре очага у ребенка с ДКМ, возраст 3 года

Выделение морфотипов КМ объясняет гетерогенность клинической картины заболевания, различия в частоте регистрации медиаторных симптомов (Таблица 6), вариабельность лабораторных показателей и эффективности проводимой наружной и системной терапии.

Таблица 6 – Частота развития медиаторных симптомов у детей с полиППКМ, моноППКМ и ДКМ (абсолютные значения, %)

Медиаторные симптомы	полиППКМ n=139	моноППКМ n=64	P*	ДКМ n=5
Кожные симптомы				
Феномен Дарье-Унны	126 (90,6%)	43 (67,2%)	<0,05	100,0%
Кожный зуд	18 (12,9%)	5 (7,8%)	<0,05	100,0%
Спонтанная крапивница	5 (3,6%)	3 (4,7%)	0,228	75,0%
Флашинг-реакции	22 (15,8%)	16 (25,0%)	<0,05	100,0%
Сухость кожи	19 (13,7%)	6 (9,4%)	>0,05	100,0%
Ангионевротический отек приобретенный (ПАО)	2 (10,8%)	–	–	–
Системные медиаторные симптомы				
Желудочно-кишечные медиаторные симптомы	38 (27,3%)	22 (34,4%)	>0,05	100,0%
Неврологические	15 (10,8%)	11(17,2%)	<0,05	100,0%
Кровотечения (гематурия, носовые кровотечения, гемоколит)	2 (1,4%)	4 (6,3%)	<0,05	–
Респираторные (хрипы, боль в горле)	1 (0,7%)	–	–	20,0%
Анафилаксия	–	1(1,6%)	–	75,0%

*- различия между полиППКМ и моноППКМ

Результаты лабораторных исследований у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

Результаты исследования уровней БСТ у детей с различными клиническими формами КМ. Среднее значение базальной сывороточной триптазы (БСТ) в контрольной группе составило 2,55 мкг/л. Значения БСТ в лабораторной контрольной группе и группах с различными клиническими формами КМ достоверно отличались (Рисунок 5).

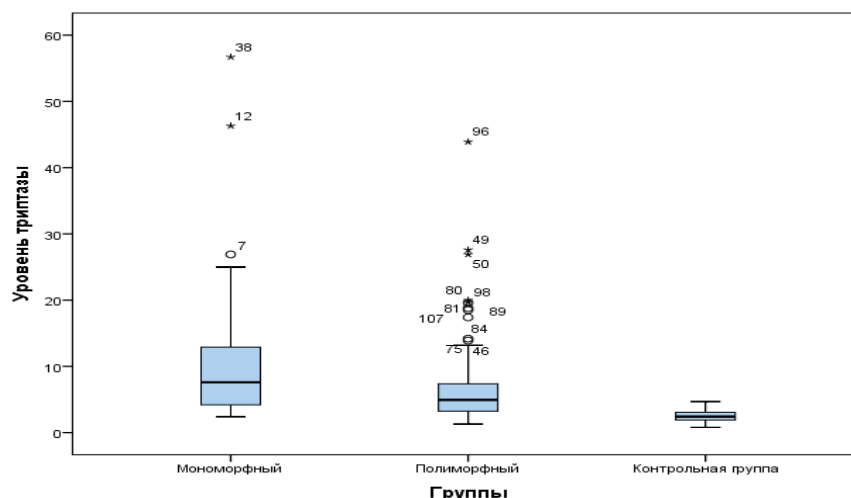


Рисунок 5 – Сравнение уровней триптазы в сыворотке периферической крови (мкг/л) у пациентов с полиморфным и мономорфным ППКМ и в контрольной группе

Наиболее выраженные различия отмечались между показателями уровня БСТ у детей с мономорфным типом ППКМ – Ме 10,9 [5,66; 16,8] мкг/л и в контрольной группе – на 76,6% ($\chi^2=50,89$, $p<0,01$). Уровни БСТ у детей с полиморфным типом ППКМ (Ме 6,1 [3,1; 8,7] мкг/л) были выше на 58,2%, чем значения в контрольной группе ($\chi^2=31,41$, $p<0,05$). Выявлена сильная корреляционная связь между уровнями БСТ и типом ППКМ ($r_s=0,849$, $p<0,01$).

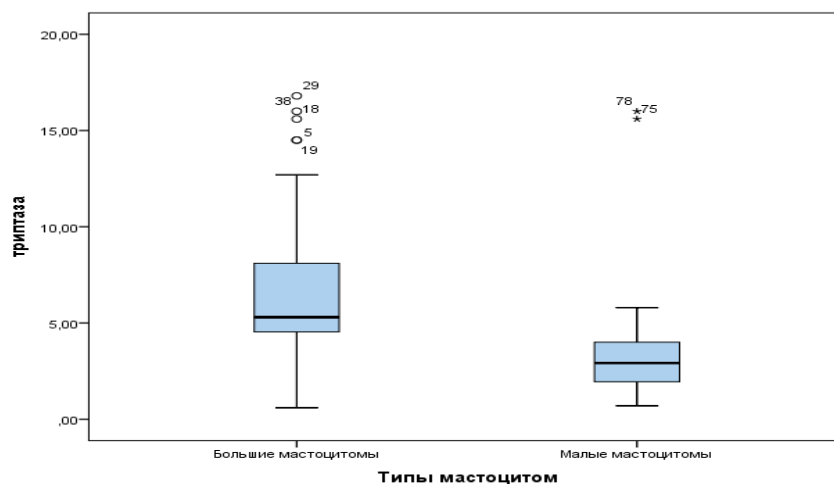


Рисунок 6 – Сравнение уровня триптазы в сыворотке крови (мкг/л) у пациентов с разными типами мастоцитом

Средний уровень фермента у детей с ДКМ составил 19,3 мкг/л, что превышало в 7,6 раз показатели в контрольной группе.

Результат исследования значений триптазы в сыворотке крови продемонстрировал медианный уровень триптазы для всей изучаемой выборки 5,09 мкг/л.

Развитие кожных и системных медиаторных симптомов, опосредованных дегрануляцией ТК, наблюдалось у детей с различными клиническими формами КМ при значениях БСТ 5,0 мкг/л и выше (ОШ=2,06, 95% ДИ: 1,83–2,48). У каждого четвертого ребенка (24,7%) исходный уровень БСТ превышал значение 11,0 мкг/л, что свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к ведению КМ.

Распределение значений БСТ у детей с флашинг-реакциями (син. «приливы») отражена в Таблице 7. Частота флашинг-реакций в целом по исследуемой выборке составила 17,7%.

Таблица 7 – Распределение значений сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями (абсолютные значения, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Диапазоны значений триптазы, мкг/л			
	<5,0	5,0-11,0	11,0-20,0	>20,0
ПолиППКМ, n=22 (15,8%)	9 (41,0%)	8 (36,4%)	3 (13,6%)	2 (9,0%)
МоноППКМ, n=16 (25,0%)	3 (18,7%)	5 (31,3%)	5 (31,3%)	3 (18,7%)
МК, n=12 (11,7%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
ДКМ, n=5 (100,0%)	–	–	3 (60,0%)	2 (40,0%)
Всего, n=55 (17,7%)	14 (25,5%)	20 (36,4%)	13 (23,6%)	8 (14,5%)

Сочетание «приливов» с желудочно-кишечными медиаторными симптомами (ЖКМС: диарея, схваткообразные боли в животе, рвота) было зафиксировано у 21,8% пациентов. Флашинг-реакции с развитием синкопе развивались у 7,3% пациентов с повышенным уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л. Между уровнем триптазы и тяжестью приливов выявлена положительная корреляционная связь ($rs=0,525$, $p<0,05$).

У всех детей с ЖКМС был определен уровень БСТ вне эпизодов ЖКМС. Полученные данные оценивались исходя из нормальных значений фермента (от 0 до 5,0 мкг/л), установленных в результате международных исследований диапазона уровней триптазы в популяции в целом (Sperr W.R., et al., 2002; Parente R. et al., 2023). Уровень БСТ в крови у половины пациентов с ЖКМС находился в пределах от 3,7 до 13,1 мкг/л при медиане 5,1 и амплитуде ряда 1,91–50, 0 мкг/л.

Анализ частоты выявления болей и спазмов в животе как проявления ЖКМС отражен в Таблице 8. Под легкими симптомами (регистрировались в 37,5% случаев) подразумевались редкие кратковременные эпизоды спазмов и болей в животе, связанные с приемом в пищу продуктов-гистаминолибераторов. На легкие симптомы пациенты начинали обращать внимание только после целенаправленной беседы с лечащим врачом. На умеренные симптомы пациенты указывали самостоятельно. Длительность эпизодов ЖКМС составляла 15–30 минут. Боли и спазмы в животе сочетались с диареей, запорами и вздутием живота, нарушением аппетита, астенией. Симптомы средней степени тяжести (умеренные) диагностировались у 50,0% детей с разными клиническими формами КМ. Тяжелые симптомы регистрировались преимущественно у пациентов с высокой плотностью кожных высыпаний при полиморфном типе ППКМ и ДКМ. Продолжительность эпизодов составляла несколько часов и больше в зависимости от интенсивности дегрануляции ТК.

Таблица 8 – Зависимость выраженности симптома болей в животе (по педиатрической шкале тяжести КМ) от уровня сывороточной триптазы у детей

Степень выраженности симптома	Частота выявления, %	Значения триптазы $M \pm m$, мкг/л
1 степень – легкие симптомы, лечение не требуется	37,5	4,19 $\pm$ 0,9
2 степень – средней степени тяжести (умеренные) симптомы, контролируемые препаратами антимедиаторного типа	50,0	17,9 $\pm$ 9,7
3 степень – тяжелые симптомы, недостаточно контролируемые терапией	12,5	20,8 $\pm$ 6,5

Между выраженностью болевых симптомов в животе и уровнем триптазы была выявлена прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $rs=0,564$, $p<0,01$, положительная связь).

Результаты исследования цитокинового и хемокинового профиля у детей с КМ

Результаты исследования хемокинов и цитокинов в сыворотке крови у пациентов с различными формами КМ и в контрольной группе отражены в Таблицах 9 и 10. Достоверно значимые различия концентраций интерлейкина IL-8 по сравнению с контролем наблюдались при моноППКМ и ДКМ, IL-6 – при моноППКМ.

Таблица 9 – Показатели цитокинового профиля у детей с КМ и контрольной группы (Ме, [Q1,Q3])

Клинические формы	Концентрации, пг/мл		
	<i>IL-1RA</i>	<i>IL-6</i>	<i>IL-8 (CXCL8)</i>
ПолиППКМ	0	2,5 [0; 3,5]	25,75 [11,75; 52,75]
МоноППКМ	11,75 [0; 81,92]	15,5 [8,5; 34,5] **	49,25 [27,75; 76,75] *
МК	0	2,5 [0; 3,5]	25,75 [4,25; 37,75]
ДКМ	81,92 [22,90; 128,45]	2,5 [1,5; 3,5]	77,75 [65,75; 82,25]**
Контроль	30,0–7000,0	0–7,0	33,25 [42,08; 51,00]

* p<0,05, ** p<0,01

Таблица 10 – Показатели хемокинового профиля у детей с КМ и контрольной группы (Ме, [Q1,Q3])

Клинические формы	Концентрации, пг/мл			
	<i>MCP-1(CCL2)</i>	<i>Eotaxin/CCL11</i>	<i>GROα/CXCL1</i>	<i>RANTES (CCL5)</i>
ПолиППКМ	411,0 [305,0; 655,07]*	89,17 [30,11; 106,71]*	176,0 [37,0; 237,0]*	1985,0 [698,25; 2793,25]
МоноППКМ	642,0 [411,0; 987,0]**	42,30 [29,98; 68,1]	263,8 [106,0; 453,0]**	1880,25 [1436,25; 2577,25]
МК	302,8 [261,5; 406,5]	39,39 [20,24; 54,25]	0	<1127,75
ДКМ	1061,0 [905,8; 1137,5]**	<20,24	0	1625,25 [1319,25; 2052,25]
Контроль	331,3 [305,74; 389,49]	37,32 [21,05; 43,65]	134,0 [96,0; 151,0]	1598,0 [1127,75; 1868,25]

* p<0,05, ** p<0,01

При исследовании хемокина MCP-1(CCL2) у детей с моноППКМ и органомегалией значение было высоким и составляло Ме 864,0 [411,0; 1137,5] пг/мл. Между значениями триптазы выше 11,0 мкг/л и концентрациями хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови была выявлена умеренная корреляционная зависимость, что характерно для пациентов со «взрослым» типом ППКМ с органомегалией (rs=0,576, p<0,05), подтверждает высокую активность клональных ТК при данном типе КМ (Рисунок 7).

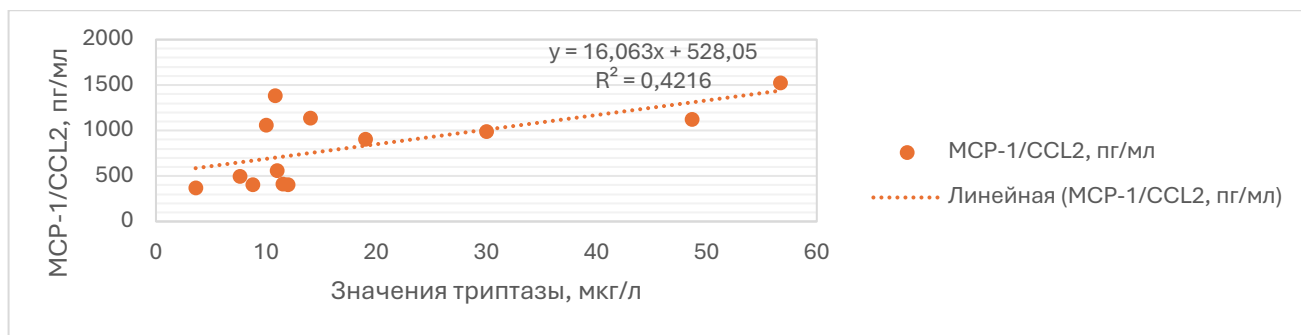


Рисунок 7 – Корреляция значений трипсазы и хемокина MCP-1(CCL2) у больных моноППКМ и гепатоспленомегалией

Медианное значение БСТ у больных полиППКМ составило Ме 5,3 [3,7; 20,0] мкг/л. По сравнению со значением в группе моноППКМ ниже в 2,3 раза ($p < 0,05$) Среднее значение хемокина MCP-1(CCL2) в выборке полиППКМ составило 608,7 пг/мл, медианная концентрация в сыворотке крови составила Ме 411,0 [405,0; 961,0] пг/мл, что в 2,1 раза ниже, чем в выборке пациентов с моноППКМ. Корреляционная зависимость между концентрациями трипсазы и хемокина MCP-1(CCL2) в выборке полиППКМ была выражена слабо ($r_s = 0,317$, $p > 0,05$).

Среднее значение концентрации IL-6 в сыворотке крови у пациентов с моноППКМ и органомегалией составило $17,28 \pm 10,48$ пг/мл, Ме 10,1 [9,28; 25,5] пг/мл, что превысило референсные значения в 2,4 раза. У больных моноППКМ была продемонстрирована сильная корреляционная связь между концентрацией интерлейкина IL-6 и БСТ ($r_s = 0,938$, $p < 0,01$).

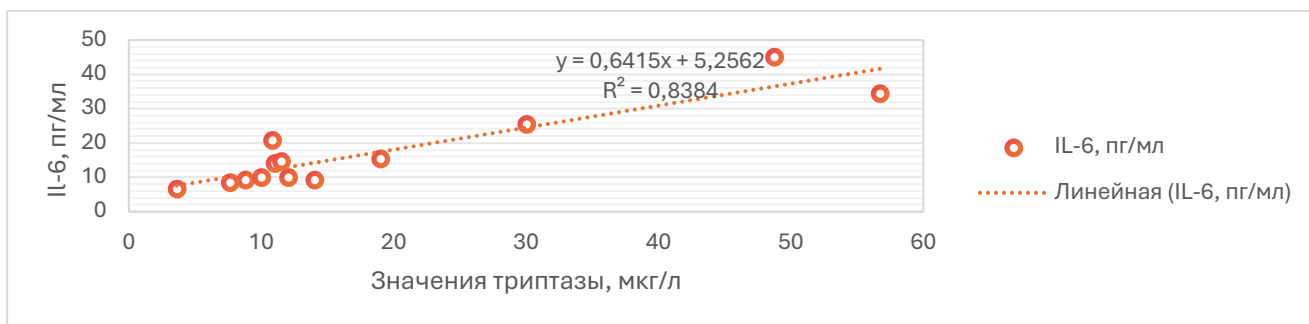


Рисунок 8 – Корреляционная связь значений трипсазы и концентрацией IL-6 у больных моноППКМ и гепатоспленомегалией

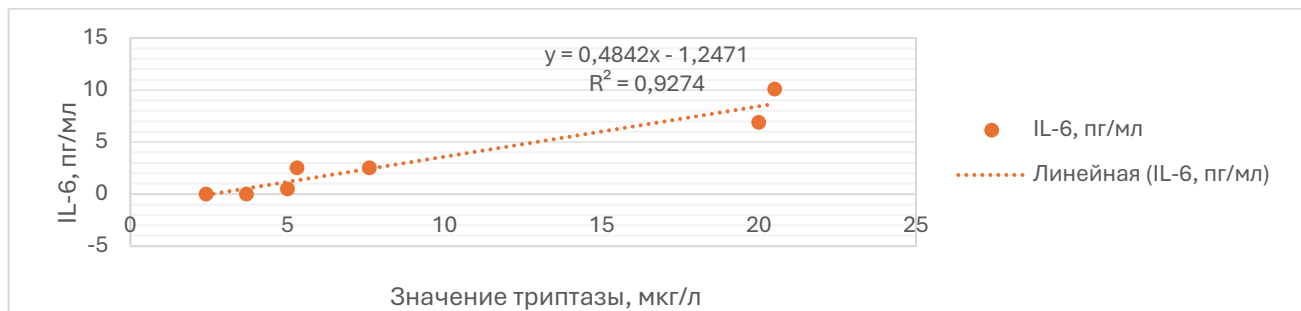


Рисунок 9 – Корреляция значений трипсазы и IL-6 в сыворотке крови у больных полиППКМ и гепатоспленомегалией

Уровни триптазы, концентраций хемокина MCP-1(CCL2) и IL-6 были достоверно выше у пациентов со «взрослым» типом ППКМ с органомегалией, чем у пациентов с полиППКМ ($\chi=3,956$, $p<0,05$). Вместе с тем, в обеих группах была выявлена сильная связь между концентрациями IL-6 и сывороточной триптазой, что позволяет рассматривать органомегалию как фактор риска тяжести течения процесса при любом типе ППКМ, а при моноППКМ – как предиктор развития системности процесса (ОШ=2,04, 95% ДИ:1,72– 2,54, $p<0,001$).

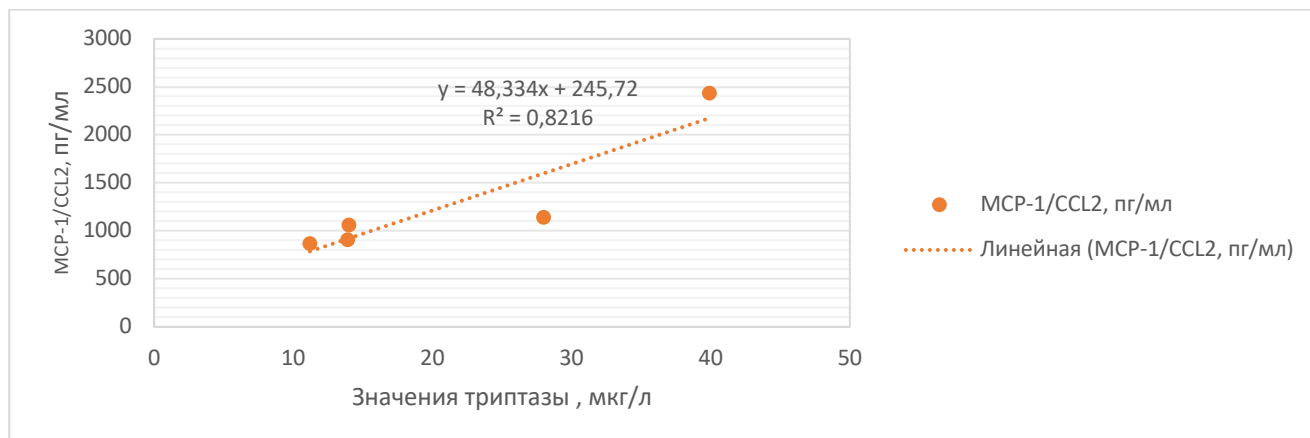


Рисунок 10 – Корреляция значений триптазы и хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови у пациентов с ДКМ

Медиана MCP-1/CCL2 до лечения составила 1061,0 [905,8;1137,5] пг/мл, что превышало контрольные значения (331,28 [305,74; 389,49] пг/мл) в 3,2 раза.

На Рисунке 10 представлена сильная линейная корреляционная связь между концентрациями триптазы и хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови у пациентов с ДКМ ($r_s=0,821$, $p<0,01$).

Повышенные значения хемокинов MCP-1(CCL2) и RANTES(CCL5) у пациентов с различными формами КМ (полиППКМ, моноППКМ и ДКМ) продемонстрировали дисбаланс концентраций хемокинов в сыворотке крови и наличием воспалительного процесса в коже и системных симптомов, связанных с активацией и дегрануляцией тучных клеток.

В процессе исследования проведен анализ, позволивший определить факторы риска развития аллергических заболеваний у пациентов с КМ (пол, отягощенный семейный аллергоанамнез, значения триптазы $>5,0$ мкг/л и концентрации хемокина Eotaxin/CCL11) и оценить их в ассоциации друг с другом.

Коэффициенты вероятности логистической регрессии (ЛР), оценка шансов Mantel-Haenszel и доверительные интервалы основных факторов риска развития аллергической патологии у пациентов с КМ представлены в Таблице 11. Для решения подобной задачи использовалась модель многофакторной логистической регрессии.

Таблица 11 – Прогностическое значение факторов риска развития аллергических заболеваний у пациентов с КМ

Фактор	Коэффициент ЛР	SEM*	p	ОШ	2,5% граница 95% ДИ	97,5% граница 95% ДИ
Наследственность	-0,715	0,489	0,143	0,489	0,179	1,232
Пол (м)	0,364	0,426	0,393	1,44	0,629	3,381
Триптаза >5,0 мкг/л	-0,068	0,037	0,069	0,934	0,862	0,998
Eotaxin/CCL11	0,061	0,013	0	1,062	1,039	1,091

*SEM, m - стандартная ошибка среднего

На основе результата суммарного анализа коэффициентов вероятности выявленных факторов риска на Рисунке 11 представлен график ROC-кривой с показателем специфичности 83,0% ($Sp=83,0\%$) и показателем чувствительности 80,0% ($Se=80,0\%$). Диагностическая эффективность предлагаемой модели оценки риска развития аллергических заболеваний у детей КМ составила 81,5% и может помочь стратифицировать пациентов на группы с низким и высоким риском.

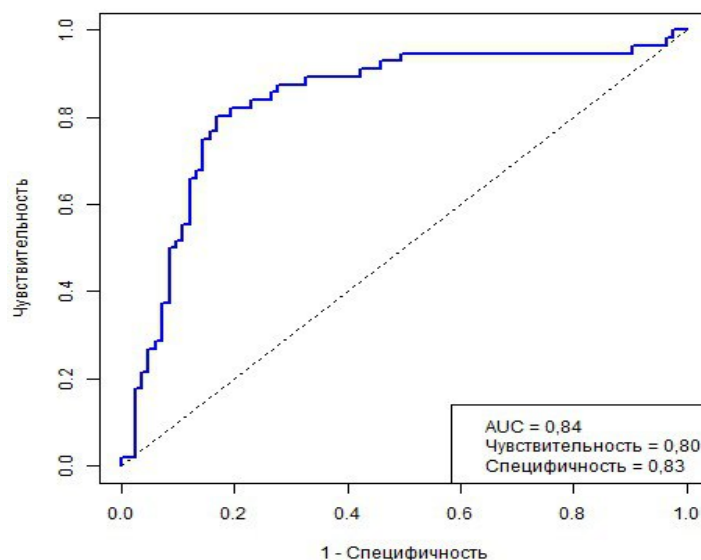


Рисунок 11 – Результаты ROC- анализа факторов риска развития аллергических заболеваний у пациентов с КМ в графическом варианте

Результаты исследования мутаций *c-KIT*

У 39 пациентов с ДКМ и ППКМ с семейными случаями мастоцитоза в анамнезе и концентрацией сывороточной триптазы, превышающей 11,0 мкг/л, было проведено исследование крови на выявление активирующих мутаций в гене *c-KIT*: число мальчиков 21 (53,8%)

незначительно превышало число девочек – 18 (46,2%). Результаты исследования представлены на Рисунке 12.

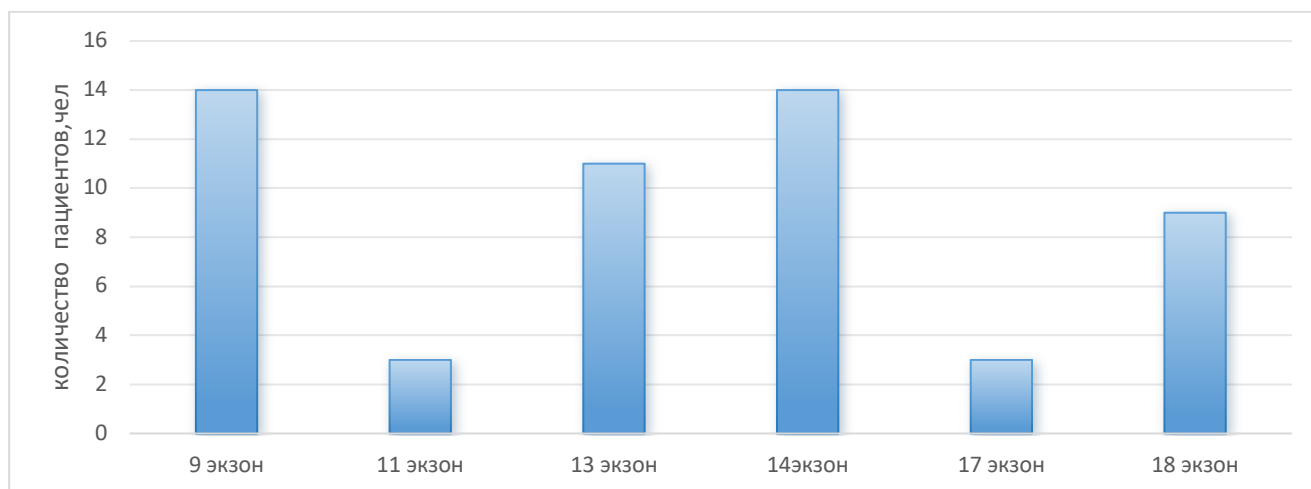


Рисунок 12 – Распределение больных ППКМ с выявленными зародышевыми мутациями в экзонах гена *KIT* (в абсолютных значениях)

У детей с тяжелым течением ДКМ активирующих мутаций в гене *c-KIT* не выявлено. Положительный результат с выявлением мутации *KIT* D816V был получен у 3 (11,5%) пациентов из 26 обследованных пациентов с моноППКМ ($r=0,374$, $p<0,05$). Между наличием моноППКМ и выявлением мутаций *KIT* D816V выявлена слабая корреляционная связь ($rs=0,36$, $p<0,05$). При сравнении с другими клиническими формами наличие активирующих мутаций *c-KIT* при моноППКМ оказалось достоверно выше ($\chi^2=5,998$, $p<0,05$). Данные подтверждают результаты международных исследований и свидетельствуют о необходимости выделения детей с моноППКМ в группу риска развития СМ.

Детям с моноППКМ и отягощенной онконаследственностью было проведено исследование активирующих мутаций в гене *c-KIT* и концентрации хемокина GRO α /CXCL1. В выборке, включавшей 36 пациентов зародышевые мутации были выявлены у 15 (41,7%) детей в 9, 13, 14 экзонах, реже – в 11 и 17 экзонах. Медиана концентрации хемокина GRO α /CXCL1 составила 356,0 [231,0; 422,0] пг/мл, что превышало значения в контрольной группе в 2,66 раза ($\chi^2=3,95$, $p<0,05$).

В результате проведенного анализа у пациентов с моноППКМ и множественными невусами установлены факторы риска развития новообразований кожи (мужской пол, возраст дебюта КМ старше 2 лет, отягощенный семейный онкологический анамнез, значения триптазы >11,0 мкг/л и повышенные концентрации хемокина GRO α /CXCL1 у пациентов с моноППКМ и множественными невусами). Коэффициенты вероятности ЛР, оценка шансов Mantel-Haenszel и доверительные интервалы основных факторов риска представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Прогностическое значение показателей факторов риска развития новообразований кожи у пациентов моноППКМ с множественными меланоформными невусами

Фактор риска	Коэффициент ЛР	SEM*	p	ОШ	2,5% граница 95% ДИ	97,5% граница 95% ДИ
Семейный онкоанамнез	3,031	0,883	0,001	20,722	4,388	159,783
Пол (м)	0,159	0,728	0,827	1,172	0,288	5,28
Возраст дебюта	0,091	0,105	0,381	1,096	0,893	1,359
GRO α /CXCL1	0,005	0,003	0,145	1,005	0,999	1,012
Триптаза $\geq 11,0$ мкг/л	0,051	0,052	0,324	1,053	0,963	1,186

*SEM, m - стандартная ошибка среднего

Для суммарного анализа коэффициентов вероятности выявленных факторов риска развития новообразований у детей с моноППКМ и множественными невусами был представлен график ROC-кривой с показателем специфичности 80,0% ($Sp = 80,0\%$) и показателем чувствительности 91,0% ($Se = 91,0\%$) (Рисунок 13). Диагностическая эффективность предлагаемой модели оценки риска развития новообразований у детей с моноППКМ и множественными невусами составила 85,5% и может помочь стратифицировать пациентов на группы с низким и высоким риском.

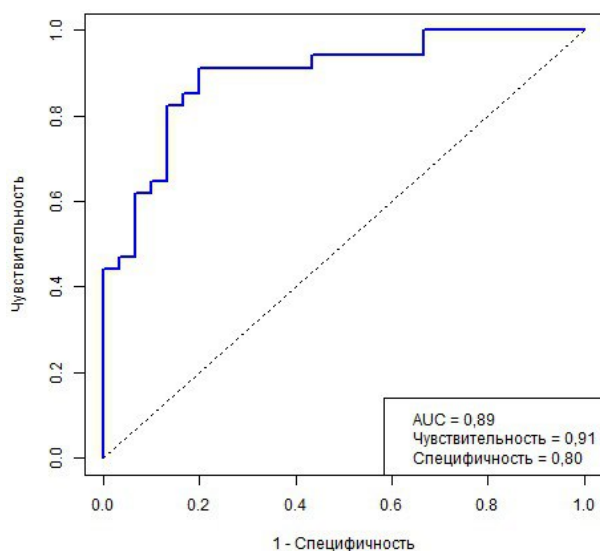


Рисунок 13 – ROC-кривая анализа факторов риска у пациентов с моноППКМ и множественными невусами

Результаты комплексного клинико-лабораторного, иммунологического и инструментального исследования детей были сопоставлены с выявленными морфотипами КМ и отражены в Таблице 13.

Таблица 13 – Распределение результатов патоморфологического, лабораторного и инструментального исследований у пациентов с морфотипами кожного мастоцитоза

Морфотип	Значение БСТ, общего IgE	Цитокиновый и хемокиновый профиль, мутации гена <i>c-KIT</i>	УЗИ ОБП
С поверхностным расположением ТК-инфильтрата (полиППКМ)	БСТ <11,0 мкг/л IgE повышен у 21,6% детей	Нормальный или незначительно повышенный уровень хемокина MCP-1(CCL2) Повышенный уровень Eotaxin/CCL11 IL-6 – в пределах референсных значений Мутации <i>KIT</i> D816V не выявлены	Гепато-, спленомегалия – у 5,0%, мезаденит – у 5,8%
С глубоким в сетчатом слое дермы и/или глубоким и поверхностным расположением ТК-инфильтрата (моноППКМ)	БСТ ≥11,0 мкг/л, IgE повышен у 17,2 % детей	Повышенные уровни хемокинов MCP-1(CCL2) и GROα/CXCL1, цитокина IL-6 Мутации <i>KIT</i> D816V выявлены у 11,5%	Гепато-, спленомегалия – у 20,3%, мезаденит – у 20,3%
С массивным ТК-инфильтратом (ДКМ)	БСТ >11,0 мкг/л IgE повышен у 60,0% детей	Резко повышенные уровни хемокинов MCP-1(CCL2), RANTES (CCL5), цитокина IL-8 IL-6, IL-1RA – значения в пределах референсных значений Мутации <i>KIT</i> D816V не выявлены	Гепато-, спленомегалия, мезаденит – у 100,0%
С массивным ТК-инфильтратом (мастоцитомы)	БСТ <11,0 мкг/л IgE повышен у 15,7% детей	Незначительно повышенный или в пределах референсных значений уровни хемокина MCP-1(CCL2) Повышенный уровень хемокина GROα/CXCL1 у пациентов с гемангиомами	Мезаденит – у 6,9% детей

Оценка эффективности наружной и системной терапии КМ

Динамика уровней БСТ у пациентов с «малыми» мастоцитомами в течение 3 лет не показала значимых изменений значений фермента (Таблица 14). Динамика триптазы у детей с множественными и размером более 2 см мастоцитомами продемонстрировала статистически значимое снижение БСТ ($p < 0,01$). Для достижения клинической эффективности кожного процесса при «больших» мастоцитомах требуется комбинированное применение наружной и системной антимадиаторной терапии. Положительный результат связан с регулярным

проведением лекарственной терапии. Выявлена корреляция ($r_s = 0,672$, $p < 0,05$) между размером мастоцитомы и активностью ТК (уровнем триптазы и выраженностью медиаторных симптомов), а проведение лекарственной терапии связано с положительной динамикой значений триптазы.

Таблица 14 – Динамика уровней триптазы (мкг/л) на фоне терапии у детей с различными клиническими формами КМ

Клиническая форма/тип КМ	БСТ до лечения*	БСТ в динамике**	Z	p (0 vs 2)
ПолиППКМ (n=77)	6,10±5,50	4,96±3,25	49	<0,05
МоноППКМ (n=60)	10,90±8,14	11,80±9,75	10	>0,05
МК (множественные и размером более 2 см) (n=67)	8,40±6,35	4,98±2,75	49	<0,01
МК размером менее 1 см (n=35)	3,80±1,11	3,51±0,88	8	>0,05
ДКМ (n=5)	25,30±14,60	14,88±7,25	-	<0,01

* Исходные данные исследования в 2022 г. (0).

** Данные результатов исследования в 2024 г. (вторая точка контроля)

Наблюдение в течение трех лет (2022–2024 гг.) за динамикой концентраций сывороточной триптазы у детей с моноППКМ методом регрессионного анализа продемонстрировало слабое корреляционное значение коэффициента Спирмена, характеризующего прирост среднего значения фермента ($r_s = 0,316$, $p < 0,05$) (Рисунок 14).

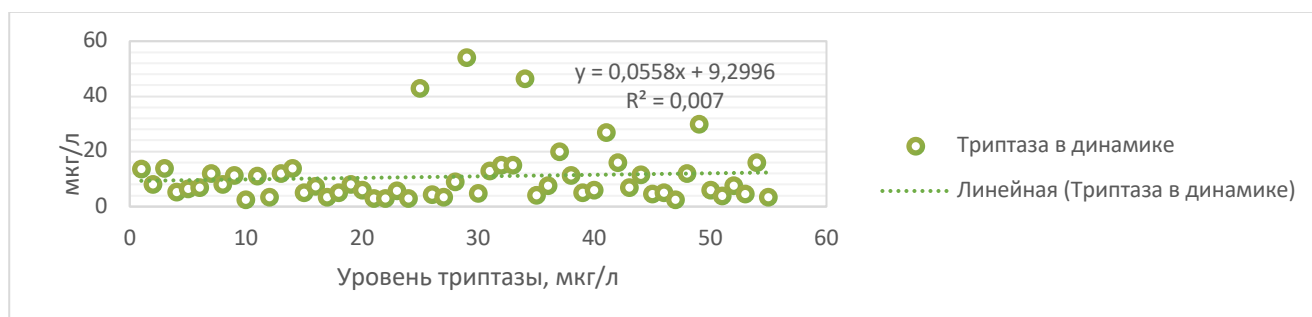


Рисунок 14 – Результаты регрессионного анализа уровней сывороточной триптазы у детей с моноППКМ в течение 3-х лет

Определение значений БСТ может служить индикатором эффективности системной антимедиаторной терапии у детей с поверхностным расположением ТК-инфильтрата. У пациентов с поздним дебютом (моноППКМ) и глубоким расположением ТК-инфильтрата значения триптазы не снижались на фоне применения антимедиаторной терапии. Данное обстоятельство следует учитывать в формировании алгоритма динамического наблюдения за детьми: контроль за уровнем БСТ осуществляется не чаще одного раза в год.

Динамика значений шкалы SCORMA у пациентов с полиППКМ на фоне приема кетотифена приведена в Таблице 15. Учитывая длительные сроки наблюдения за пациентами расчет значения шкалы производился 1 раз в год.

Таблица 15 – Клиническая эффективность системной антимедиаторной терапии препаратом кетотифен, проведенная с учетом динамики шкалы SCORMA

Клиническая форма КМ	Значение SCORMA, баллы			
	до лечения	1 контрольная точка	2 контрольная точка	p (0 vs 2)
полиППКМ (n=65)	26,89±15,4	21,56±12,76	17,30±9,86	<0,01
моноППКМ (n= 41)	19,80±5,75	17,56±4,64	14,12±5,25	<0,05
ДКМ (n=5)	42,38±12,12	38,25±10,15	24,46±9,44	p<0,001

Полученные данные продемонстрировали клиническую эффективность препарата кетотифен. Поскольку глубина и интенсивность дермального ТК-инфильтрата влияет на эффективность наружной лекарственной терапии, нами была предложена схема дифференцированного применения лекарственных средств для наружного и системного применения с учетом морфотипа КМ (Таблица 16).

Таблица 16 – Схема дифференцированного применения средств наружной и системной терапии при различных морфотипах КМ

Морфотип	Клиническая форма/тип КМ	Лекарственные средства
С поверхностным расположением инфильтрата ТК в верхней трети (сосочковом слое) дермы	ПолиППКМ без пузырей, мастоцитомы «малые»	Топические ГКС ТИК Эмоленды при сухости кожи Кетотифен (при БСТ >5,0 мкг/л)
	ПолиППКМ с формированием пузырей, мастоцитомы множественные	Антигистаминные препараты Кетотифен Системные ГКС (тяжесть процесса 3–4 степени) Топические ГКС ТИК При зуде – гель диметинден, крем, содержащий синтетический танин и 2% полидоканол Коррекция уровня 25-гидроксивитамина D Уходовая терапия
С глубоким (сетчатый слой) расположением инфильтрата ТК в дерме	МоноППКМ	Наружная терапия не эффективна Системные антигистаминные при зуде Кетотифен Коррекция уровня 25-гидроксивитамина D
Морфотип с массивным ТК-инфильтратом	ДКМ	Антигистаминные препараты Системные и топические ГКС ТИК При зуде – гель диметинден, крем, содержащий синтетический танин и 2% полидоканол Уходовая терапия Коррекция уровня 25-гидроксивитамина D

Алгоритм оказания медицинской помощи детям с кожным мастоцитозом с учетом анализа факторов риска

При разработке рекомендаций и алгоритмов для оказания помощи детям с КМ во внимание принята гетерогенность детского мастоцитоза, варьирующая от изолированной и множественной МК до СМ. Учтены результаты данного исследования, обобщившего возрастные особенности вариабельности концентраций сывороточной триптазы в контрольной группе и при разных клинических формах мастоцитоза (повышение уровней фермента у детей с диффузным кожным процессом (полиППКМ, ДКМ) без признаков системности из-за большой нагрузки ТК в инфильтрированной дерме. Персонализированное наблюдение и лечение, адаптированное под особенности локальной системы здравоохранения, может быть наилучшим решением.

На основании многолетнего диспансерного наблюдения и результатов исследования была разработана схема-алгоритм, позволяющая оптимизировать диагностику и диспансерное наблюдение детей с различными клиническими формами КМ (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Схема-алгоритм диагностики и наблюдения детей с различными клиническими формами КМ

Таким образом, на **1 этапе – диагностическом**, необходимо установить точный диагноз кожного мастоцитоза.

В рамках **2 этапа – аналитического**, специалисту необходимо оценить факторы риска, которые позволяют исключить риск развития системности и риск развития тяжелого течения заболевания (медиаторные симптомы, SCORMA), установить наличие/отсутствие коморбидных заболеваний, связанных с повышенной активностью ТК (аллергические заболевания, недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D, множественные меланоформные невусы, ИГ). Согласно проведенному анализу анамнестических данных о начале заболевания необходимо определить группу наблюдения пациента: клинические формы КМ с ранним дебютом в возрасте до 2 лет (включены полиППКМ, ДКМ и МК) или формы с поздним дебютом, в которые были включены моноППКМ и МК, развившиеся в возрасте старше 2-х лет. Проводится систематизация анамнестических данных о течении беременности, семейном анамнезе и социальном поведении родителей, которые могли влиять на развитие заболевания у ребенка и дальнейшее течение процесса.

К третьему этапу – **персонализированного наблюдения** – следует отнести дифференцированный подход к пациентам с КМ с ранним и поздним дебютом. Длительность наблюдения варьирует в зависимости от клинической формы заболевания. На данном этапе существует высокая необходимость в индивидуальном составлении и коррекции плана наблюдения и терапии для каждого пациента.

Пациенты с поздним дебютом и риском развития СМ должны наблюдаться у дерматовенеролога, гематолога, педиатра. Группа риска развития новообразований кожи требует динамического наблюдения у дерматовенеролога меланоцитарных невусов, соблюдения правил пребывания на солнце, принятия взвешенных решений при назначении фототерапии и резкой смене климатических зон. При наличии медиаторных симптомов пациентам с любой клинической формой требуются консультации аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога, невролога. Пациенты с ранним дебютом и медиаторными симптомами, аллергическими заболеваниями наблюдаются у дерматовенеролога, при наличии показаний – у аллерголога-иммунолога, гастроэнтеролога, невролога, педиатра.

Оценка роли сопутствующей и коморбидной патологии в течении КМ (аллергические заболевания, дефицит 25-гидроксивитамина D, ИГ, множественные меланоформные невусы) проводится при пролонгированном наблюдении пациентов на третьем этапе.

На третьем этапе специалист, осуществляющий диспансерное наблюдение пациента, определяет группу риска, и следовательно, соответствующий объем исследований и направление терапии (Рисунок 16).

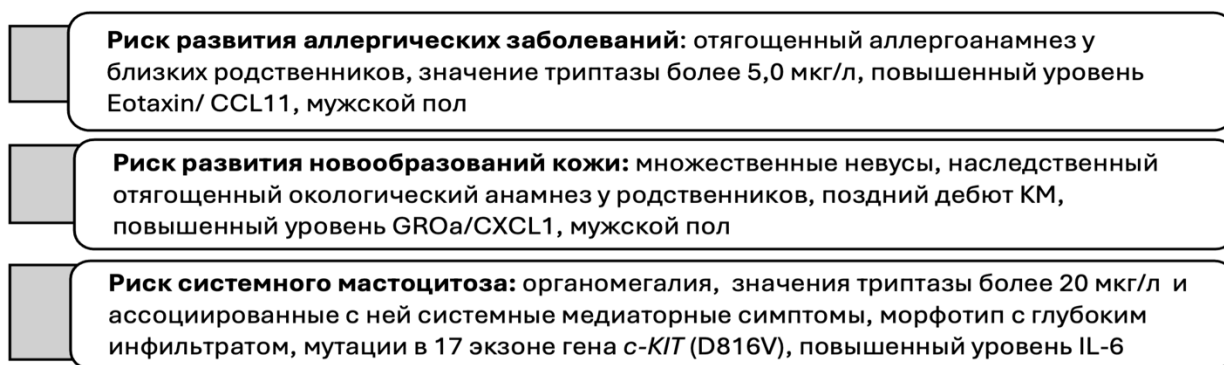


Рисунок 16 – Группы риска, формируемые на третьем этапе диагностического алгоритма

Этапность наблюдения и выделение групп риска позволила определить логику маршрутизации детей с КМ для оказания необходимого объема междисциплинарной специализированной помощи в системе московского здравоохранения.

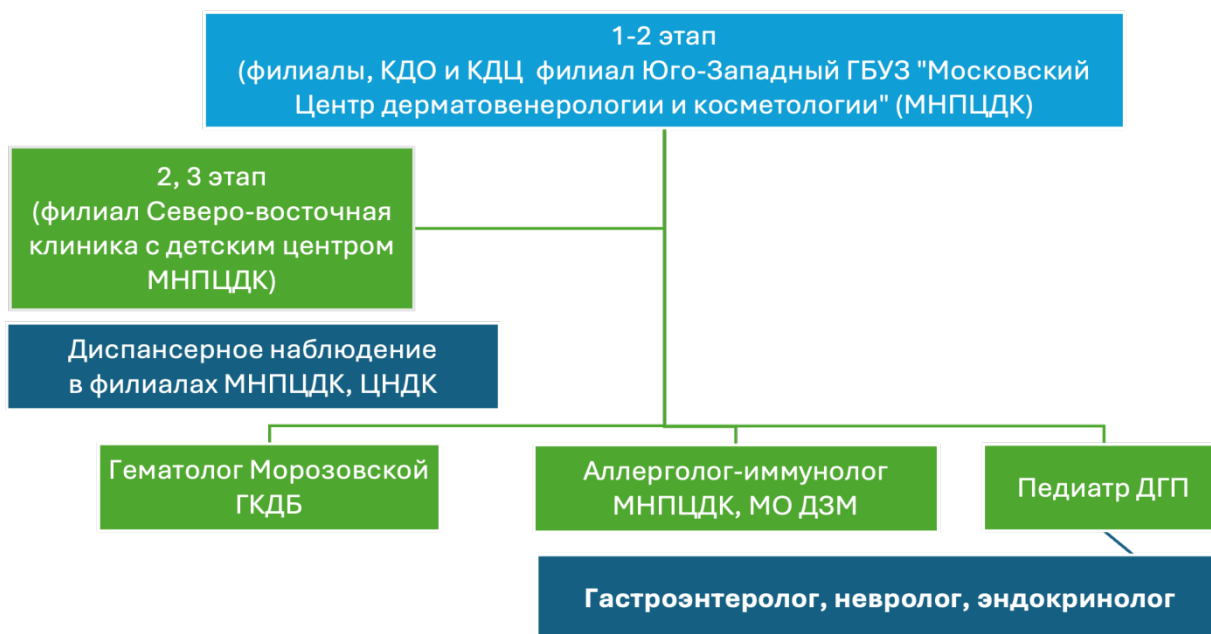


Рисунок 17 – Маршрутизация детей с КМ в системе Московского здравоохранения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приоритетным решением проблемы ведения детей с КМ является стратегия динамического наблюдения и терапии, основанная на анализе морфотипов заболевания, клинико-лабораторных и иммунологических показателей, отражающих активность клональных тучных клеток, и предикторов формирования тяжелого течения. Предложенный алгоритм диагностики, патогенетического лечения и диспансерного наблюдения позволил систематизировать тактику ведения пациентов с таким гетерогенным заболеванием как мастоцитоз.

ВЫВОДЫ

1. Первичная заболеваемость кожным мастоцитозом составила в 2017 г. 3,06 случаев на 100 тысяч детского населения, в 2023 г. – 7,24 случаев на 100 тысяч детского населения г. Москвы. За период 2017–2023 гг. показатель заболеваемости КМ у детей вырос в 2,4 раза. В структуре КМ преобладают дети с ППКМ (65,5%) и МК (32,9%). Дети с ДКМ составили 1,6%. У 66,1% детей процесс дебютировал до года, у 16,5% – в возрасте старше 1 года, а у 17,4% – после двух лет. Наиболее значимыми коморбидными патологиями КМ явились аллергические заболевания (40,9%), недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D (90,5%), гемангиомы (6,1%), меланоцитарные невусы (18,4%). Сопутствующая патология диагностирована у 42,5% детей.

2. Развитие клинических форм КМ с ранним дебютом (полиППКМ, МК, ДКМ) происходило на фоне анемии – у 18,1 %; гестоза и угрозы прерывания беременности – у 22,6 %; приема во время беременности препаратов дигидрогестерона (или микронизированного прогестерона) – у 19,7 %; смены климата, миграции – у 19,9 %; курения родителей – у 29,3%; указания на отягощенный семейный аллергоанамнез – у 30,9% пациентов.

3. Развитие клинических форм КМ с поздним дебютом (моноППКМ, множественные МК) было связано с отягощенной наследственностью по мастоцитозу – 11,0%; отягощенным семейным онкоанамнезом и аутоиммунными заболеваниями – 37,5 %; сменой климата – 75,0 %; курением родителей – 29,7 %. Основными факторами риска развития аллергических заболеваний у детей с КМ являлись мужской пол, отягощенный семейный аллергоанамнез, значение триптазы $>5,0$ мкг/л, повышенная концентрация хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови. Факторами риска, повышающими риск развития новообразований кожи у детей с КМ и меланоцитарными невусами, являлись мужской пол, начало заболевания в возрасте старше 2 лет, уровень триптазы $>11,0$ мкг/л, повышенная концентрация хемокина GRO α /CXCL1 в сыворотке крови. Предикторами тяжести КМ и трансформации в системный процесс являлись органомегалия, мезаденит, сопутствующая соматическая патология ($p<0,05$), морфотип с глубоким расположением дермального тучноклеточного инфильтрата, значение базальной сывороточной триптазы выше 5,0 мкг/л ($p<0,001$), выявление мутации *KIT* D816V ($p=0,052$). Полное разрешение высыпаний наблюдалось у пациентов с клиническими формами КМ с ранним дебютом (полиППКМ, МК).

4. Морфологическими маркерами разных морфотипов КМ выступают интенсивность и характер расположения тучноклеточного инфильтрата в слоях дермы. Морфотип с глубоким расположением ТК-инфильтрата (моноППКМ) соответствует маловоспалительному или невоспалительному характеру дерматоскопической картины (пигментный паттерн).

Для морфотипа с поверхностным расположением ТК-инфильтрата (полиППКМ) характерны различной степени выраженности сосудистые паттерны с постепенным формированием пигментной псевдосети. При отсутствии терапии сосудистый паттерн не регрессирует и сопровождает пигментный паттерн. Дерматоскопические паттерны морфотипа с массивным клеточным инфильтратом и буллезными высыпаниями (ДКМ, «большие» мастоцитомы) связаны с развитием фиброза (белые бесструктурные области; пигментный паттерн отсутствует).

5. При моноППКМ уровень БСТ составил 10,9 мкг/л (на 76,6% выше, чем в контроле), при полиППКМ – 6,1 мкг/л (на 58,2% выше, чем в контроле). У пациентов с «большими» МК значение БСТ составляло 8,4 мкг/л (на 69,6% выше, чем в контроле), с «малыми» МК – 3,8 мкг/л (на 34,3% выше, чем в контроле). Значение БСТ при ДКМ составило 19,3 мкг/л (в 7,6 раз выше, чем в контроле). Концентрация БСТ в сыворотке крови выше 5,0 мкг/л достоверно ($p < 0,01$) ассоциируется с развитием кожных и системных симптомов активации ТК (флашинг-реакции, ЖКМС, неврологические симптомы, кровотечения).

6. Выявленные сдвиги в цитокиновом и хемокиновом профилях, значениях БСТ и молекулярно-генетическом исследовании при разных морфотипах КМ определяют клиническую гетерогенность кожного мастоцитоза:

А. Морфотип с поверхностным расположением ТК-инфильтрата в верхней трети дермы (полиППКМ, «малые» мастоцитомы размером менее 1 см) сопровождается значениями триптазы ниже 11,0 мкг/л, нормальным или незначительно повышенным уровнем хемокинов MCP-1(CCL2), Eotaxin/CCL11; значения IL-6 в пределах референсных значений; мутация *KIT* D816V не выявлена.

Б. Морфотип с глубоким (сетчатый слой) расположением ТК-инфильтрата в дерме (моноППКМ) ассоциирован с уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л, повышенной концентрацией хемокинов MCP-1(CCL2), GRO α /CXCL1, IL-6; мутации *KIT* D816V и другие активирующие мутации гена *c-KIT* выявлены в 11,5%.

В. Морфотип с массивным ТК-инфильтратом при ДКМ ассоциирован с уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л, повышенной концентрацией хемокинов MCP-1(CCL2), RANTES (CCL5), цитокина IL-8. Значения IL-6, IL-1RA в пределах нормы. Мутация *KIT* D816V и другие активирующие мутации гена *c-KIT* не выявлены.

Г. Морфотип с массивным ТК-инфильтратом при множественных МК размером 2 см и более сопровождается уровнем триптазы ниже 11,0 мкг/л, нормальным или незначительно повышенным уровнем хемокина MCP-1(CCL2). Мутация *KIT* D816V не выявлена.

7. Определение значений БСТ и шкалы SCORMA являются индикаторами эффективной системной антимедиаторной терапии у детей с поверхностным и массивным расположением дермальных ТК-инфильтратов. У пациентов с поздним дебютом и глубоким расположением ТК-инфильтрата контроль эффективности производится на основании динамики шкалы SCORMA. Глубина и интенсивность дермального ТК-инфильтрата влияет на выраженность кожных медиаторных симптомов и определение тактики наружной лекарственной терапии.

8. На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и иммунологического исследований определены три группы риска детей с КМ (риск развития аллергических заболеваний, повышенного риска развития новообразований кожи и риска развития системного мастоцитоза), разработан и внедрен в практику алгоритм диагностики и междисциплинарного ведения пациентов с КМ.

Практические рекомендации

1. Пациенты с множественными МК, ППКМ и ДКМ должны находиться на диспансерном наблюдении у дерматовенеролога. При наличии симптомов, обусловленных дегрануляцией ТК (кожный зуд, флашинг-реакции, боли в животе, диарея, повышенная возбудимость), необходимы проведение комплексного лабораторного и инструментального (УЗИ ОБП) обследования, консультации смежных специалистов, а также персонифицированного подбора антимедиаторной терапии. Решение вопросов о медицинском отводе от вакцинации, периоперационном ведении, ограничении физических нагрузок в школе проводятся в индивидуальном порядке с учетом степени тяжести процесса и оценки риска развития медиаторных симптомов.

2. При уровне триптазы более 5,0 мкг/л, стойкой эозинофилии и повышенном уровне тромбоцитов выше $400 \times 10^9/\text{л}$, свидетельствующих об активности ТК, пациентам с мастоцитозом требуется проведение системной (антимедиаторной) терапии, включающей кетотифен, антигистаминные препараты длительностью не менее 3-х месяцев; консультация аллерголога–иммунолога рекомендуется с периодичностью 1 раз в год.

3. При позднем дебюте мастоцитоза (моноППКМ) необходимо проведение патоморфологического исследования кожи, исключение наличия активирующих мутаций в гене *c-KIT*, обследование с целью раннего выявления новообразований кожи, выявления коморбидных и сопутствующих заболеваний для дальнейшего наблюдения детей и подростков совместно со смежными специалистами (педиатром, аллергологом–иммунологом, неврологом, гематологом, гастроэнтерологом и др.).

4. Пациентам с моноППКМ и меланоцитарными невусами на коже необходимо проводить ежегодное дерматоскопическое обследование кожи с целью раннего выявления новообразований кожи.

Перспективы дальнейшей разработки темы

1. Изучение особенности эпидемиологии и тенденций заболеваемости КМ в разных возрастных группах.
2. Существует высокая актуальность продолжения исследования для определения дополнительных прогностических факторов, касающихся развития анафилаксии и онкориска у детей с КМ, с целью разработки методики междисциплинарного консультирования и наблюдения, тактики терапии и профилактики развития тяжелых медиаторных симптомов.
3. Будущие направления исследования касаются перспективы более широкого использования иммуногистохимического исследования у детей с моноППКМ, продолжение изучения чувствительности и специфичности аллель-специфической ПЦР периферической крови при различных клинических формах и типах КМ. Кроме того, существует необходимость в глубоком изучении значимости мутаций гена *c-KIT* при моноППКМ.
4. Изучение эффективности препаратов ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб, маситиниб); мультикиназных ингибиторов (мидостаурин) для лечения тяжелых форм КМ у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ факторов риска, влияющих на течение мастоцитоза кожи у детей: одномоментное исследование / **Е. И. Касихина**, Л. С. Круглова, М. О. Ващенко, Р. Ю. Майоров // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 526–530. [Scopus]
2. **Касихина, Е. И.** Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острцова, Г. П. Терещенко // Медицинский Совет. – 2021. – № 8. – С. 72-76. [Scopus]
3. Дерматоскопия в диагностике кожного мастоцитоза у детей / Н. Н. Потеекаев, **Е. И. Касихина**, М. А. Кочетков [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 1. – №22. – С. 75-82. [Scopus]
4. Диффузный кожный мастоцитоз: случай из практики / Н. Н. Потеекаев, **Е. И. Касихина**, М. А. Кочетков [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 5. – №22. – С. 580-587. [Scopus]
5. Оценка тяжести течения мастоцитоза на примере клинического случая / О. В. Жукова, **Е. И. Касихина**, М. А. Кочетков [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С.34-41. [BAK]

6. Клинические особенности мастоцитомы кожи у детей из Кыргызстана / О. В. Жукова, **Е. И. Касихина**, М. А. Кочетков [и др.]. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. – №2. – С. 36–45. [BAK]
7. Кожный мастоцитоз и аллергические заболевания у детей: одномоментное исследование / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, М. Н. Острцова [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2023. – Т. 20. – №4. – С. 429 - 438. [Scopus]
8. Анализ уровней триптазы у детей с кожным мастоцитозом: проспективное исследование / Н. Н. Потекаев, **Е. И. Касихина**, О. В. Жукова [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2024. – Т. 21. – №3. – С.337 - 347. [Scopus]
9. Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, М. А. Кочетков [и др.]. // Медицинский Совет. – 2023. – №6. – С. 180–185. [Scopus]
10. Патоморфология мастоцитоза кожи / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, О. Р. Катунина [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – № 6. – С. 201–208. [Scopus]
11. Дерматоскопические и патоморфологические особенности мономорфных высыпаний при кожном и индолентном системном мастоцитозе / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, О. Р. Катунина [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – Т.23. – №18. – С. 206–214. [Scopus]
12. Заболеваемость кожным мастоцитозом и пороками развития кожи среди детского населения г. Москвы / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, М. А. Иванова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – №1. – С. 52–64. [BAK]
13. Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом / **Е. И. Касихина**, О. В. Жукова, М. Н. Острцова [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – № 5. – С. 240–247. [Scopus]
14. Мастоцитома и ювенильная ксантогранулема у детей / Н. Н. Потекаев, **Е. И. Касихина**, О. В. Жукова [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – №14. – С. 38–44. [Scopus]
15. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом / **Е. И. Касихина**, А. Я. Нада, О. В. Жукова [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – № 15. – С. 224–230. [Scopus]
16. Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потекаев, М. Н. Острцова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21. - № 1. – С.74-81. [Scopus]
17. О роли наследственности и мутаций гена C-KIT при кожном мастоцитозе / **Е. И. Касихина**, М. А. Медникова, М. Н. Острцова, М. А. Кочетков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2024. – № 1. – С. 44–50. [RSCI]

18. Monomorphic type clinical features of maculo-papular cutaneous mastocytosis / **E. I. Kasikhina**, A. Y. Nada, M. N. Ostretsova [et al.] // RUDN Journal of Medicine. – 2024.– Vol.3. – № 27. – P.382–389. [Scopus]
19. **Касихина, Е.И.** Клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности инсектной аллергии при кожном мастоцитозе / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острецова, А. Я. Нада // Медицинский Совет. – 2025. –Т.19. – №2. – С. 30–36. [Scopus]
20. Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: обоснование междисциплинарного взаимодействия / **Е. И. Касихина**, Н. Н. Потеекаев, О. В. Жукова, М. Н. Острецова // Онкогематология. – 2025. – Том 20. – № 2. – С.30-36. [Scopus]
21. Кожный мастоцитоз у детей: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Н. Н. Потеекаев, О. В. Жукова, О. В. Доля, **Е. И. Касихина** [и др.] Москва: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии, 2023. – 40 с. – ISBN 978-5-6052915-1-0. – Текст : непосредственный.
22. Атопический дерматит и коморбидные кожные заболевания : учебное пособие / О. В. Жукова, Г. П. Терещенко, **Е. И. Касихина** [и др.]. – Москва : РУДН, 2025. – 88 с. : ил. – ISBN 978-5-209-12568-6. – Текст : непосредственный.
23. Correlation between IgE sinthesis, tryptase and IgE regulatore cytokines in cutaneous forms of mastocytosis / **E. Kasikhina**, N. Potekaev, O. Zhukova, [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2023. – N5. – Vol.131. – S3–S13. [WoS]
24. Enhanced Cytokine Production in Children with Cutaneous Mastocytosis / **E. Kasikhina**, N. Potekaev, O. Zhukova [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2023.– Vol.51. – N.2.– P.AB152. [WoS]
25. Impact of Histamine H3/H4 receptors on Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC) Cytokine Production in Mastocytosis / **E. Kasikhina**, N. Potekaev, O. Zhukova [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2023.– Vol.153. – N 2. – P. AB226. [WoS]
26. **Касихина, Е.И.** Морфологические особенности кожного мастоцитоза у детей / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острецова // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т.25. – № 2(25). – С. 120–120. [BAK]
27. **Касихина, Е. И.** Частота мутаций в гене c-KIT у детей с кожным мастоцитозом / **Е. И. Касихина**, М. А. Медникова // Проблемы медицинской микологии. – 2024. – Т. 26. – № 2(265). – С. 137–137. [BAK]
28. Устройство для сегментарного сканирования кожи с автоматической подачей иммерсионной жидкости. Патент на полезную модель № 193834 U1 Российская Федерация, МПК A61B 5/103, B82B 1/00. № 2019105834 : заявл. 28.02.2019 : опубл. 18.11.2019 М. А. Кочетков, Н. Н. Потеекаев, О. В. Жукова, А. Н. Львов , Н. В. Фриго, А. В. Миченко, **Е. И. Касихина**.

29. **Касихина, Е. И.** Особенности иммуногистохимической диагностики кожного мастоцитоза у детей / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острецова, И. В. Валитова. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 15 Международного Форума дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики». — Москва, 2022. — с.13.
30. Потекаев, Н. Н. Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности диффузного кожного мастоцитоза / Н. Н. Потекаев, О. Р. Катунина, **Е. И. Касихина**. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов 12 Всероссийского Форума НАДК «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2022. — с. 37-38.
31. Медникова, М. А. Анализ уровня триптазы при различных формах кожного мастоцитоза у детей / М. А. Медникова, О. В. Жукова, **Е. И. Касихина**. — Текст: непосредственный // Сборник тезисов 12 Всероссийского Форума НАДК «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2022. — с. 33-34.
32. Окенаева, А. Клинико-анамнестические особенности течения кожного мастоцитоза у детей из Центральной Азии / А. Окенаева, **Е. И. Касихина**. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 13 Всероссийского Форума НАДК «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2023. — с.50.
33. Медникова, М. А. Сопутствующая патология у пациентов с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза / М. А. Медникова, **Е. И. Касихина**, О. В. Жукова. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 13 Всероссийского Форума НАДК «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2023. — с. 22.
34. **Касихина, Е. И.** Определение уровня интерлейкина-5 у детей с мастоцитомой кожи / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острецова. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 13 Всероссийского Форума НАДК «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2023. — с. 15-16.
35. Жукова, О. В. Анализ значений сывороточной триптазы у детей с мастоцитомами кожи / О. В. Жукова, **Е. И. Касихина**, А. Окенаева. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 17 Всероссийского Съезда НАДК. — Москва, 2024. — с. 2.
36. Нада, А.Я. Флашинг-реакции и другие симптомы дегрануляции / А. Я. Нада, **Е. И. Касихина**, О. В. Жукова. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 14 Всероссийского Форума НАДК с международным участием «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2024. — с. 27-28.
37. **Касихина, Е. И.** О роли наследственности при кожном мастоцитозе / **Е. И. Касихина**, М. Н. Острецова, О. В. Жукова. — Текст: непосредственный // Сборник трудов 14 Всероссийского Форума НАДК с международным участием «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». — Москва, 2024. — с. 17–18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСТ – базальный уровень сывороточной триптазы

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз

ГКС – глюкокортикостероид

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКМС – желудочно-кишечные медиаторные симптомы

ИГ – инфантильная гемангиома

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

КМ – кожный мастоцитоз

моноППКМ – мономорфный тип пятнистопапулезного кожного мастоцитоза

полиППКМ – полиморфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

ИМК – изолированная мастоцитома кожи (солитарная)

ММК – множественные мастоцитомы кожи

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

ТК – тучная клетка

УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости

СМ – системный мастоцитоз

АИМ – Американская инициативная группа по мастоцитозу

ЕСNM – Европейская сеть компетенций по мастоцитозу

GRO α /CXCL1 – рост-регулирующий онкоген-альфа хемокин

IL – интерлейкин

MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемотаксический белок

RANTES (CCL5) – Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (Лиганд 5 хемокина) – провоспалительный хемокин, хемотаксический фактор

АННОТАЦИЯ

Касихина Елена Игоревна «Научное обоснование междисциплинарной модели ведения детей с мастоцитозом»

Диссертационное исследование посвящено изучению редкого и клинически гетерогенного заболевания у детей – кожного мастоцитоза (КМ). Актуальность исследования подтверждена проведенным эпидемиологическим анализом, подтвердившим рост заболеваемости и распространенности КМ в детской популяции г. Москвы за период 2017–2023 гг. в 2,4 раза. Комплексное клинико-лабораторное исследование и наблюдение за 310 пациентами позволило систематизировать факторы риска дебюта и тяжести течения для клинических форм КМ с ранним и поздним дебютом. Результат исследования значений триптазы в сыворотке крови продемонстрировал наиболее высокие значения при мономорфном типе ППКМ (медиана 10,9 мкг/л). Медианный уровень фермента у детей в контрольной группе составил 2,55 мкг/л. Повышение концентрации триптазы в сыворотке крови выше значения 5,0 мкг/л было достоверно ($r=0,849$, $p<0,01$ связано с развитием кожных и системных симптомов активации ТК (кожный зуд, флешинг-реакции, желудочно-кишечные и неврологические медиаторные симптомы). В процессе исследования впервые выявлены три морфотипа кожного мастоцитоза, которые сопоставлены с дерматоскопическими паттернами, результатами цитокинового и хемокинового профиля, уровнями триптазы и мутантными аллелями *c-KIT*. На основании анализа клинико-лабораторных данных обоснован подход к подбору системной и наружной терапии. Коморбидными патологиями кожного мастоцитоза явились аллергические заболевания, недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D, инфантильные гемангиомы, меланоцитарные невусы. Сопутствующая патология диагностирована у 42,5% детей. Определена значимая корреляционная зависимость развития кожных и системных симптомов активации ТК у детей с КМ от наличия сопутствующей патологии ($p<0,01$). Пошаговый анализ факторов риска, результатов клинико-лабораторного и иммунологического исследований позволили обосновать выделение групп риска (риск развития аллергических заболеваний, риск развития новообразований кожи и риск развития системного процесса) и необходимость междисциплинарного ведения детей с КМ. Разработана схема-алгоритм, позволяющая оптимизировать диагностику и диспансерное наблюдение детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза в системе московского здравоохранения.

ABSTRACT

Kasihina Elena Igorevna "Scientific substantiation of an interdisciplinary model of managing children with mastocytosis"

The study is devoted to the study of a rare and clinically heterogeneous disease in children - cutaneous mastocytosis (CM). The relevance of the study is confirmed by the epidemiological analysis, which confirmed the increase in the incidence and prevalence of CM in the children's population of Moscow for the period 2017-2023 by 2.4 times. A comprehensive clinical and laboratory study and observation of 310 patients made it possible to systematize the risk factors for the onset and severity of the course for clinical forms of CM with early and late onset. The level of tryptase in the blood serum showed the highest values in the monomorphic type of MPCM (median 10.9 $\mu\text{g} / \text{l}$). The median level of the enzyme in children in the control group was 2.55 $\mu\text{g} / \text{l}$. An increase in the serum tryptase concentration above 5.0 $\mu\text{g} / \text{l}$ was significantly ($r=0.849$, $p<0.01$) associated with the development of cutaneous and systemic symptoms of MC activation (itching, flushing reactions, gastrointestinal and neurological mediator symptoms). During the study, three morphotypes of cutaneous mastocytosis were identified for the first time and compared with dermoscopic patterns, cytokine and chemokine profile results, tryptase levels and mutant *c-KIT* alleles. Based on the analysis of clinical and laboratory data, an approach to the selection of systemic and external therapy was substantiated. Comorbid pathologies of cutaneous mastocytosis were allergic diseases, insufficiency and deficiency of 25-hydroxyvitamin D, infantile hemangiomas, and melanocytic nevi. Concomitant pathology was diagnosed in 42.5% of children. A significant correlation

dependence of the development of cutaneous and systemic symptoms of MC activation in children with CM on the presence of concomitant pathology ($p < 0.01$). Step-by-step analysis of risk factors, results of clinical laboratory and immunological studies made it possible to substantiate the identification of risk groups (risk of developing allergic diseases, risk of developing skin neoplasms and risk of developing a systemic process) and the need for interdisciplinary management of children with CM. A scheme-algorithm has been developed that allows optimizing the diagnostics and dispensary observation of children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis in the Moscow healthcare system.