

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ
«МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Касихина Елена Игоревна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Жукова Ольга Валентиновна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КОЖНОМ МАСТОЦИТОЗЕ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Эпидемиология кожного мастоцитоза: исторические и современные аспекты	18
1.2. Современные тенденции клинической и лабораторной диагностики кожного мастоцитоза у детей	22
1.2.1. Мутации гена <i>c- KIT</i> в патогенезе и диагностике кожного и системного мастоцитоза у детей	22
1.2.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование при кожном мастоцитозе у детей	32
1.2.3. Современные данные о диагностической роли триптазы при кожном мастоцитозе	35
1.3. Роль цитокинов в патогенезе кожного мастоцитоза	42
1.4. Гистамин и другие медиаторы при мастоцитозе как терапевтические мишени	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	59
2.1. Этапы и программа исследования	62
2.2. Критерии включения/ невключения в исследование	67
2.3. Лабораторные методы	67
2.4. Молекулярно-генетическое исследование	71
2.5. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование	71
2.6. Дерматоскопическое исследование	72
2.7. Другие методы исследования больных кожным мастоцитозом	73
2.8. Статистические методы исследования	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	77
3.1. Эпидемиологический анализ заболеваемости кожным мастоцитозом в г. Москве	77
3.1.2. Характеристика обследованного контингента	84

3.2. Клинико-анамнестические и иммунологические характеристики различных форм и типов кожного мастоцитоза	86
3.2.1. Феномен Дарье-Унны	98
3.2.2. Мастоцитомы кожи	98
3.2.3. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз	103
3.2.4. Флашинг-реакции	107
3.2.5. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы	111
3.2.6. Органомегалия и мезаденит	113
3.2.7. Кровотечения у детей с кожным мастоцитозом	119
3.2.8. Диффузный кожный мастоцитоз	122
3.3. Сопутствующая и коморбидная патология у детей с кожным мастоцитозом	130
3.3.1. Аллергические заболевания	139
3.3.2. Анализ значений 25-гидроксивитамина D у детей с мастоцитозом	148
3.3.3. Множественные невусы у пациентов с кожным мастоцитозом	153
3.4. Морфологические и дерматоскопические паттерны кожного мастоцитоза	158
3.4.1. Обоснование проведения дерматоскопического исследования в диагностике и динамическом наблюдении детей с разными морфотипами мастоцитоза	165
3.4.2. Дерматоскопические и морфологические особенности феномена Дарье	180
3.5. Результаты лабораторных исследований у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза	183
3.5.1. Анализ уровней базальной сывороточной триптазы	183
3.5.2. Анализ корреляции значений триптазы и уровней хемокинов у больных ППКМ с неврологическими медиаторными симптомами	190
3.5.3. Динамика значений триптазы у пациентов с различными клиническими формами и типами кожного мастоцитоза в течение трех лет (2022–2024 гг.) ...	194
3.5.4. Особенности интерпретации клинических показателей периферической	

крови у детей с кожным мастоцитозом	198
3.5.5. Биохимические показатели при мастоцитозе	201
3.5.6. Анализ мутаций в гене <i>c- KIT</i> методом ПЦР	205
3.6. Обоснование системной и топической терапии различных клинических форм кожного мастоцитоза	210
3.7. Алгоритм оказания помощи детям с кожным мастоцитозом с учетом анализа факторов риска	215
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	221
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	233
ВЫВОДЫ	234
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	238
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	241

ВВЕДЕНИЕ

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 [179, 233, 245, 294]. Несмотря на долгую историю, начавшуюся в 1869 г. с первого описания кожного мастоцитоза [229], только в 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) окончательно признала мастоцитоз отдельной категорией заболеваний, более не относящейся к миелопролиферативным новообразованиям [65, 106]. Согласно последней международной консенсусной классификации мастоцитоза (ICC), разработанной консенсусной группой ВОЗ и Европейского Союза/США в 2022 г. [233, 245], выделяют кожный мастоцитоз (КМ), системный мастоцитоз и локализованную агрессивную опухоль тучных клеток [179, 294]. К клиническим формам кожного мастоцитоза относят пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, диффузный кожный мастоцитоз и мастоцитому кожи [100, 101, 298]. Пятнисто-папулезную форму (ППКМ), также известную как пигментная крапивница, с 2016 г. подразделяют на два типа – мономорфный и полиморфный [106, 245, 294, 298].

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 [34, 35, 45, 53]. Имеющиеся публикации, преимущественно, посвящены описанию клинических случаев и сложностям дифференциальной диагностики заболевания у детей [35, 45, 56]. 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 [175, 216], 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 [56, 108]. Изучению современных особенностей МК (ранее известной как солитарная мастоцитома) также уделялось недостаточно внимания в связи с устоявшимися мифами о ее «безобидности» и быстром регрессе [107, 191, 193].

Изучение коморбидной патологии мастоцитоза (психоневрологические расстройства, дефицит витамина D и аллергические заболевания) в зарубежной литературе проводилось, преимущественно, у взрослых [198, 204, 222]. Имеются единичные сообщения о более высокой частоте встречаемости инфантильных гемангиом среди детей с кожным мастоцитозом [286, 292]. В отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, в которых сообщалось о результатах исследования мутаций гена *c-KIT* у детей [45, 56]. 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, являются единичными. Большую часть публикаций составляют статьи, посвященные описанию клинических случаев [2, 6, 24, 33, 41, 45, 48, 50, 51, 53, 56, 61], а также обзоры [7, 8, 27, 31, 39, 47, 58]. 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 изучила клинические особенности течения мастоцитоза у взрослых с СМ, апробировала анкету для оценки состояния больного и критериев системности процесса, оценила уровень тревоги и депрессии у пациентов [55, 56].

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 [17]. В своей работе Касимов Н.К. изучил клинические особенности течения мастоцитоза у детей и взрослых пациентов. Детская выборка составила 46 человек. По причине отсутствия в 1986 г. единой классификации мастоцитоза, автор сделал акцент на анализе патоморфологической 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 у детей [16,17].

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, которые, как было установлено в наиболее цитируемом в мире популяционном исследовании Cohen S.S. (2014), составили 10–13 случаев на 100 000 населения старше 15 лет [130]. Греческие ученые в 2017 г. отметили рост числа случаев КМ и мастоцитомы кожи [70].

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 [76, 101]. 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, особенно 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) [101, 103, 159, 205, 206, 212, 248]. Heide R. была проведена попытка определить корреляцию между значениями индекса тяжести течения мастоцитоза у детей и взрослых (SCORMA) и уровнем триптазы в сыворотке крови при первичном обращении пациента [266]. Также требуется дальнейшее изучение этой темы для оценки возможной связи между тяжестью течения заболевания у детей и уровнем триптазы в процессе динамического наблюдения [271, 296, 306]. 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 [72, 154]. 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 [153].

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 2019-2024 гг. и результатов проспективного обследования пациентов с мастоцитозом 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 исследования

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. Продemonстрировано, 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 диагностики мутаций в гене *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 КМ), 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О КОЖНОМ МАСТОЦИТОЗЕ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология кожного мастоцитоза: исторические и современные аспекты

Пожалуй, немногие заболевания могут продемонстрировать столь длинный исторический путь и оставаться в большинстве случаев нерешенной проблемой в рамках разных специальностей.

Кожная форма мастоцитоза впервые была описана в 1869 г. E. Nettleship под названием «хроническая крапивница, оставляющая после себя бурые пятна» (*urticaria chronica leaving brown stains*). В последующем F. Unna (1887) обнаружил, что кожные высыпания при этом заболевании инфильтрованы тучными клетками. Основываясь на преобладании в инфильтрате при пигментной крапивнице мастоцитов, A. Sezary et al. (1936), а затем R. Degos et al. (1951) предложили для обозначения этого заболевания термин «мастоцитоз» [12]. Только через 80 лет после своего первого научного описания мастоцитоз обрел свое постоянное название! Данное обстоятельство отчасти можно объяснить редкостью данного заболевания [2]. Первые упоминания об эпидемиологии мастоцитоза можно найти в трудах французских ученых. F. Sagher et al. (1967) определили частоту как 1:1000:8000 первичных обращений в дерматологические учреждения. Авторы диагностировали у детей мастоцитоз чаще, чем у взрослых, а именно, 1:400, 1:2500 первичных обращений в детские дерматологические учреждения [258].

В монографии Н.К. Касимова и А.А. Каламкаряна, посвященной мастоцитозу (1991), было приведено клиническое описание 65 больных мастоцитозом (25 взрослых и 40 детей), которых наблюдали в консультативной поликлинике и отделе дерматологии ЦКВИ, а также в детском дерматологическом отделении городской клинической больницы №14 им В.Г. Короленко. По сути, это было первое и единственное научное исследование проблемы кожного мастоцитоза,

проведенное в XX веке в РФ и затронувшее различные возрастные группы [16, 17]. В последующие годы отечественные публикации по данной проблеме у детей были ориентированы на описание единичных клинических случаев системного и кожного мастоцитоза [2, 6, 24, 33, 41, 45, 48, 50, 51, 61] или представляли собой обзоры по данной проблеме [7, 8, 27, 31, 39, 47, 53, 58, 60]. Объективного статистического анализа заболеваемости и распространенности кожного мастоцитоза в детской популяции в нашей стране до 2024 года [14, 23] не проводилось. Например, в статье Т. Ю. Лебедевой и соавт. (2014) сообщалось, что кожные формы мастоцитоза составляли по разным данным от 0,1 до 0,8% от всех дерматологических диагнозов [33]. Однако, источник информации авторами данной публикации не был уточнен. В статье Е. В. Соколовского и соавт. (2017) указана частота мастоцитоза в структуре дерматологических диагнозов в диапазоне 0,01–0,1% [2] со ссылкой на Национальное руководство «Дерматовенерология» (2013) [8].

В Таблице 1 систематизированы российские клинические исследования, посвященные изучению клинических и эпидемиологических аспектов КМ у детей.

Таблица 1 – Клинические исследования и публикации, посвященные исследованию кожного мастоцитоза у детей в РФ

	Авторы	Число наблюдений	Особенности исследования
1	Касимов Н. К., Каламкарян А. А., 1991 [16]	40	Проспективное наблюдение
2	Потапенко В. Г. и соавт., 2018 [35]	111	Сбор информации методом анкетирования с помощью социальной сети «ВКонтакте»
3	Потапенко В. Г. и соавт., 2021 [34]	167	Сбор информации методом анкетирования с помощью социальной сети «ВКонтакте» за период 2014–2020 гг.
4	Касихина Е. И. и соавт., 2019 [23]	28	Одномоментное исследование

В нашей статье, опубликованной в 2024 г., были проанализированы научные публикации из MEDLINE (библиографической базы данных Национальной медицинской библиотеки (NLM)). Поиск в MEDLINE производился через PubMed с помощью ключевых слов и цитат, связанных с эпидемиологией мастоцитоза в педиатрической популяции [14].

Цифры, которые приводились в публикациях, являлись, в конечном итоге, результатом исследований вышеназванных французских ученых (F. Sagher и R. Degos). [47, 76, 96, 158, 165]. В 2001 г. исследованием К. Hartmann было показано, что ежегодно может регистрироваться 5–10 новых случаев мастоцитоза на 1 000 000 в популяции [165]. Как К. Hartmann et.al. (2002), так и другие зарубежные авторы, занимающиеся данной проблемой, склоняются к выводу, что дать полноценную оценку заболеваемости мастоцитозом в детской популяции по данным обращения в одной клинике крайне сложно по причине редкости заболевания [76, 96, 130, 165]. Индийские ученые (D. Sathishkumar, et al.) в своем исследовании в 2021 г. предположили, что пациенты с легкими формами заболевания по разным причинам (доступность медицинской помощи, ошибки при диагностике, особенности статистического учета и пр.) не попадают под наблюдение дерматологов, а тяжелые (системный мастоцитоз) формы находятся в сфере компетенций гематологов [96]. Следовательно, получить достоверные данные о распространенности кожного мастоцитоза и его форм у детей возможно, но при условии создания единого регистра по аналогии с европейским регистром больных с системным мастоцитозом (европейский регистр, созданный в рамках деятельности ECNM) [136] или итальянским регистром больных мастоцитозом [299].

Несколько лучше обстоит ситуация с данными об общей заболеваемости. По данным американских ученых, в 2014 г. общее число больных мастоцитозом в США не превышало 200 000 человек, а показатель общей заболеваемости составлял 9 случаев на 100 000 человек [76, 187].

По суммарным данным Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM), общая заболеваемость мастоцитозом (как системным, так и кожным) в

Европе составляет 1 случай на 10 000 населения [277]. Распространенность системного мастоцитоза в Европе составляла 1 случай на каждые 8 000–10 000 взрослого населения [277].

В Таблице 2 приведены данные зарубежных клинических исследований в детской популяции, опубликованных за последние 30 лет. Число наблюдаемых пациентов с КМ варьирует от 17 до 180 человек. Если принять во внимание период наблюдения больных КМ, то факт редкости мастоцитоза в мире становится более чем очевидным.

Таблица 2 – Обобщенные результаты зарубежных клинических исследований кожного мастоцитоза у детей

	Авторы, страна	Число наблюдений	Продолжительность наблюдения
Систематический обзор			
1	Meni C. et al., 2015 [216]	1747	Обобщены данные публикаций за 1950–2014 гг.
Проспективные исследования			
2	Azaña J.M. et al., 1994. Испания [309]	67	От 2 до 9 лет
3	Lange M. et al., 2013. Польша [90]	101	7 лет
Ретроспективные исследования			
4	Hannaford R. et al., 2001. Австралия [163]	173	Анализ случаев за 20 лет (с 1981 г.)
5	Kiszewski A. et al, 2004. Мексика [103]	71	28 лет (1971–1998гг.)
6	Ben-Amitai D. et al., 2005. Израиль [74]	180	20 лет
7	Kanwar A. J.et al., 2005. Индия [185]	17	14 лет (1989–2003 гг.)
8	Akoglu G. et al., 2006. Турция [102]	55	13 лет (1993-2005гг.)
9	Singalavanija R. et al., 2008. Таиланд [273]	50	14 лет (1994–2007 гг.)
10	Vakirlis E. et al., 2017. Греция [70]	8 23	2 года (1974–1976) 2 года (2013–2015)
11	Sathishkumar D. et al., 2021. Индия [96]	66	11 лет (2009–2019гг.)
12	Yazal Erdem A. et al, 2022. Турция [94]	61	Диапазон наблюдения от 0,25 до 19 лет
13	Popadic R. et al., 2023. Сербия [206]	86	Диапазон наблюдения от 2 до 37 лет (35 лет)

Таким образом, из Таблицы 2 видно, что число серьезных эпидемиологических исследований мастоцитоза среди детской популяции в мировой практике невелико. Проведенный анализ отечественной и мировой литературы еще раз продемонстрировал актуальность изучения эпидемиологических аспектов мастоцитоза в разных возрастных группах.

1.2. Современные тенденции клинической и лабораторной диагностики кожного мастоцитоза у детей

1.2.1. Мутации гена *C-KIT* в патогенезе и диагностике кожного и системного мастоцитоза у детей

Клиническая диагностика кожного мастоцитоза всегда требовала проведения сложной дифференциальной диагностики по причине разнообразия и неспецифичности клинических проявлений [24, 107, 156]. Затруднения с верификацией диагноза часто связаны с посещением пациентами многочисленных узких специалистов, включая аллергологов-иммунологов, гастроэнтерологов, неврологов, дерматовенерологов, педиатров, онкологов. Мастоцитоз следует исключить при появлении у пациентов пигментных высыпаний на коже (пигментная крапивница (устар.) или пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз), повторяющихся симптомов активации и дегрануляции ТК (далее – медиаторные симптомы, включающие флашинги, диарею, анафилаксию и др.), превышении нормального базального значения триптазы в сыворотке крови с учетом возрастных значений [57, 107, 145, 146, 274]. Еще одно обстоятельство, которое является важным для специалистов, практикующих в педиатрии: клиническая картина детского мастоцитоза часто зависит от возрастного периода, в котором он диагностирован [107, 165, 197, 205, 207, 252, 260, 272, 283]. Разнообразие клинической картины кожного мастоцитоза, тактика ведения, а также исход процесса находятся в прямой зависимости от количества ТК и степени

инфильтрации ими тканей [19, 137, 167, 207, 234]. Тяжелое течение заболевания и летальный исход характерны для новорожденных с диффузным кожным мастоцитозом [12, 56, 107, 119, 120, 122, 123, 124, 253]. Младенцам и детям раннего грудного возраста с множественными пузырьными высыпаниями (ДКМ, ППКМ) может потребоваться длительная антимедиаторная терапия [28, 106–108, 154]. Распространенные высыпания на коже при полиморфном типе ППКМ и ДКМ могут создать серьёзные проблемы при посещении детского сада или школы в связи с непредсказуемыми флашинг-реакциями, эпизодами синкопе, риском развития анафилаксии и возникновением ситуации вызова бригад для оказания неотложной медицинской помощи. Подростки сталкиваются с персистенцией высыпаний при полиморфном и мономорфном типах ППКМ или диагнозом системного мастоцитоза, проблемами с социализацией [243, 253, 284, 300, 309, 310].

Особенности клинической картины мастоцитоза в течение длительного времени приводили к дискуссиям в научном сообществе относительно систематизации клинических форм [60, 65, 253]. Так, классификация мастоцитоза за последние 30 лет не раз претерпевала значительные изменения. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 года мастоцитоз был исключен из группы миелопролиферативных новообразований, но вновь был интегрирован ВОЗ в эту группу в 2008 году [253]. В 2016 году ВОЗ отнесла мастоцитоз к группе болезней/расстройств тучных клеток на основе диагностических критериев и классификации расстройств тучных клеток, разработанных консенсусной европейской группой (ЕС)/США в 2021 году [308]. Данные критерии были впоследствии обновлены как в Международной консенсусной классификации (ICC) 2022 года [179], так и в 5-й версии ВОЗ – издание классификации гематолимфоидных опухолей [294]. В Таблице 3 приведена обновленная международная консенсусная классификация мастоцитоза (ICC), разработанная консенсусной группой ВОЗ и Европейского Союза/США [60, 179, 233].

Таблица 3 – Консенсусная классификация мастоцитоза, 2022 г.
(адаптировано по [233])

Клинические формы и варианты течения	Контингент	Предполагаемая частота
Кожный мастоцитоз (КМ)		
Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ)	Дети	30–60%
Мономорфный тип ППКМ		
Полиморфный тип ППКМ		
Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ)	Дети	< 10%
Мастоцитома кожи: - изолированная - множественная* [298]	Дети	< 5%
Системный мастоцитоз (СМ)		
<i>Формы СМ, не склонные к прогрессированию (Nonadvanced forms of SM)</i>		
Индолентный СМ (ИСМ)	Взрослые, дети	30–50%
Мастоцитоз костного мозга	Взрослые	< 10%
Тлеющий СМ (ТСМ)	Взрослые	5%
<i>Формы СМ с прогрессированием (Advanced forms of SM)</i>		
СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (АГН)	Взрослые	5%
Агрессивный СМ (АСМ)	Взрослые	< 5%
Тучноклеточный лейкоз	Взрослые	< 1%
<i>Локализованная агрессивная тучноклеточная опухоль</i>		
Тучноклеточная саркома	Взрослые	< 0,1%

*В случае ≥ 4 кожных очагов диагноз ППКМ предпочтительнее мастоцитомы, 2022 г. [298].

В данном обновлении были подтверждены основные концепции классификации КМ и СМ и определено лишь несколько диагностических критериев, которые являются основой последнего обновления классификации

ВОЗ. Мастоцитоз костного мозга и тлеющий СМ были выделены как самостоятельные формы СМ (ранее – варианты течения индолентного СМ). Другое предложенное уточнение заключается в том, что любой тип активирующей мутации в *KIT*, а не только D816V, считается минорным критерием СМ (Таблица 4). Наконец, помимо CD2 и CD25, экспрессия CD30 в ТК теперь также рассматривается как второстепенный критерий СМ (Таблица 4) [60, 233].

Таблица 4 – Предлагаемые диагностические критерии системного мастоцитоза: обновление 2022 г. [294] (*адаптировано по [233]*)

Критерии	Описание
Основной	Мультифокальные плотные инфильтраты тучных клеток (>15 тучных клеток в агрегатах) в биоптатах костного мозга и/или в срезах других внекожных органов
Второстепенные критерии	>25% всех тучных клеток представляют собой атипичные клетки типа I или типа II в мазках костного мозга или имеют веретенообразную форму в инфильтратах тучных клеток, обнаруживаемых в срезах костного мозга или других внекожных органах
	Точечная мутация, активирующая <i>KIT</i> , в кодоне 816 или в других критических областях <i>KIT</i> в костном мозге или другом внекожном органе
	Тучные клетки костного мозга, крови или другого внекожного органа экспрессируют CD2 и/или CD25 и/или CD30
	Исходная концентрация триптазы в сыворотке >20 нг/мл (в случае несвязанного миелоидного новообразования повышенное содержание триптазы не считается критерием СМ); при наличии наследственной альфа-триптаземии (HαT) уровень триптазы следует скорректировать
<i>При наличии хотя бы одного большого и одного малого или трех малых критериев → диагноз — системный мастоцитоз (СМ).</i>	

Устоявшееся мнение, что КМ должен самостоятельно или спонтанно регрессировать в период пубертата, постепенно уходит в прошлое. Выделение в классификации ВОЗ (2016г.) отдельного – «взрослого» типа ППКМ – мономорфного, и уход от привычной терминологии «пигментная крапивница» – явились итогом длительного международного изучения особенностей кожного мастоцитоза с поздним дебютом и вероятностью трансформации в индолентный мастоцитоз [50, 106, 192].

У взрослых обнаруживается только мономорфный («взрослый») тип высыпаний, что позволяет логично предположить, что именно данный клинический тип, дебютирующий у подростков, имеет тенденцию к продолжению во взрослом возрасте [21, 28, 32, 85, 165, 178]. Более оптимистично зарубежные авторы относятся к высыпаниям при полиморфном типе ППКМ: считается, что они должны разрешаться в пубертатном возрасте [32, 106, 165, 192, 194]. Практика показала, что эти сроки являются весьма дискуссионными, учитывая современное более агрессивное течение процесса [216, 239, 240, 242, 243] при сопоставлении с данными исследований, опубликованных отечественными и европейскими учеными в XX веке [16, 27, 70, 112, 258].

На сегодняшний день патогенетическая и прогностическая роли мутаций в гене *c-KIT* в течении мастоцитоза у детей обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [21, 40, 45, 56, 154]. Пока нет однозначного ответа на вопрос, как относиться к выявлению мутаций в разных возрастных группах, поскольку данные исследований противоречивы [107, 154, 192, 239]. Так, T. Wiechers et al. (2015) полагают, что существует лишь слабая корреляция между мономорфными поражениями и мутацией *KIT* D816V [192]. Авторы выявляли мутации *KIT* D816V у некоторых детей с полиморфными поражениями (которые, как предполагается, могут исчезнуть к взрослому возрасту), и в то же время не обнаруживали мутации *KIT* D816V у пациентов с мономорфными кожными инфильтратами [192].

C. Meni et al. (2018) проанализировали взаимосвязь между выявлением мутацией в гене *c-KIT* в биоптатах пораженной кожи, типом мастоцитоза,

симптомами, связанными с медиаторами ТК и клиническим течением [239]. В исследование были включены 53 пациента с КМ и продолжительностью заболевания >4 лет. Средний возраст составил $13,2 \pm 4,8$ года. Существенная или частичная регрессия кожного процесса отмечалась у 18 детей из 53, стабилизация или ухудшение - у 16 и полная регрессия высыпаний у 3 из 53. Медиаторные симптомы регрессировали у 21 из 53). Никаких значимых связей между эволюцией (регрессом) и мутацией в гене *c-KIT* или между эволюцией и типом КМ авторами выявлено не было. В процессе исследования ученые показали, что позднее начало заболевания (после 2 лет жизни) связано с худшим развитием процесса, а КМ не является абсолютно саморегрессирующим заболеванием (как это считали раньше). Кроме того, было установлено, что медиаторные симптомы и кожные высыпания имели тенденцию сохраняться или постепенно прогрессировать во взрослом возрасте [239]. Приведенные выше исследования зарубежных ученых также продемонстрировали, что определение мутаций в гене *c-KIT* в биоптатах кожи играет диагностическую роль, но прогностического значения не имеет [192, 239].

Дискуссия о возможных вариантах течения и неблагоприятных исходах мастоцитоза в детском возрасте продолжается. Например, турецкие дерматологи при обследовании 32 детей с КМ не выявили мутаций в гене *c-KIT* в периферической крови [240]. Другие европейские ученые не отрицают развития системности, но едины во мнении, что системный мастоцитоз (СМ) у детей встречается редко [72, 104, 107, 118, 313], следовательно, истинная заболеваемость СМ у детей остается неизвестной. Однако число выявленных случаев СМ у детей, по данным библиографического поиска исследований в MedLine и PubMed увеличивается с каждым годом (Таблица 5). По мнению V. Larouche et al. (2023) системный мастоцитоз у детей встречается, но редко и имеет плохой прогноз [252]. Неонатальный СМ также является редким проявлением врожденного мастоцитоза (ДКМ, ППКМ) и также имеет тенденцию, по мнению ряда зарубежных авторов, к плохому прогнозу [227, 228, 230, 252, 285, 310]. Полиорганные осложнения, злокачественная трансформация, лейкемия, анафилаксия и тяжелые кровотечения

— это неполный перечень осложнений, которые могут привести к смерти ребенка при неонатальном дебюте ДКМ и ППКМ. Экспрессия протоонкогена *c-KIT* у таких детей была выявлена в тучных клетках, а также в линиях зародышевых клеток костного мозга. Доказано, что наличие мутаций гена *c-KIT* приводят к длительному хроническому течению мастоцитоза, способствуя росту и пролиферации тучных клеток [138]. Несколько вариантов мутаций гена *c-KIT* были описаны в связи с развитием опухолей зародышевых клеток, меланомы, нейробластомы и острого миелоидного лейкоза, а также стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта [62, 138, 147, 155, 201, 252, 286, 314].

Таблица 5 – Краткая характеристика исследований, в которых изучались случаи системного мастоцитоза у детей

Авторы, год	Число пациентов	Выявленные мутации и типы СМ
Larouche V. et al., 2023 [252]	1 пациент с неонатальным СМ	АСМ Мутация <i>KIT</i> (NM_000222.3(KIT):c2447A > 7 pAsp816Val)
Sathishkumar D. et al., 2021 [96]	66 детей, мутация <i>KIT</i> (в 8 и 17 экзонах) – у 3	1 (1,5%) – ИСМ, мутация <i>KIT D816V</i> +
Czarny J. et al., 2020 [230]	32 детей, мутация <i>KIT D816V</i> – у 11	4 (12,5%): 3 – ИСМ; 1 – ТСМ
Carter M. C. et al., 2018 [118]	65 детей, мутация <i>KIT D816V</i> + у 21	5 (7,7%): ИСМ – 5
Huang A. et al. 2017 [181]	1 пациент, мутация <i>KIT D816V</i> +	АСМ
Synakiewicz A.S. et al., 2013 [284]	1 пациент, мутация <i>KIT D816V</i> +	ИСМ
Uzzaman A. et al. 2009 [243]	17 пациентов	1 (5,8%): ИСМ, мутация <i>KIT D816V</i> +
Hoffmann K. M. et al., 2008 [282]	1 пациент	1 – ИСМ, мутация <i>KIT</i> в 8 и 18 экзонах
Lanternier F. et al., 2008 [246]	28 взрослых с дебютом КМ до 15 лет. Мутация <i>KIT 816V</i> + в крови у 42%	СМ (75%): ИСМ – 17; ТСМ – 1; АСМ – 3

В сообщении A. Beghini et al. (2001) было дано описание клинических случаев ППКМ у детей из двух семей с синдромом предрасположенности к желудочно-кишечным стромальным опухолям (ЖКСО) с мутацией зародышевой линии гена *c-KIT*. У взрослых были диагностированы множественные ЖКСО. В образцах ДНК периферической крови у болеющих членов семьи была обнаружена мутация *KIT* в юкстамембранном домене гена, что привело к замене аминокислоты аланина на валин (559). Анализы мутаций и полиморфных маркеров в образцах ДНК из трех ЖКСО и двух образцов биопсии кожи показали ту же мутацию в гетерозиготном состоянии. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выявило коэкспрессию CD117 (*c-KIT*) и CD34 во всех независимых ЖКСО у взрослых и позитивность CD117 в тучных клетках из кожных очагов у детей [155]. Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что анализ наследственности у детей с КМ имеет большое значение как в понимании развития кожного процесса, так и формировании последующего диспансерного наблюдения.

Согласно диагностическим рекомендациям Европейской сети специалистов по мастоцитозу (ECNM) от 2014 г., у детей с кожными проявлениями мастоцитоза исследование костного мозга не требовалось, за исключением случаев, когда уровень триптазы в сыворотке очень высокий (> 100 мкг/л) или показатели анализов крови и/или другие клинические данные и симптомы позволяют предположить наличие гематологического новообразования [250]. В согласительном документе 2022 г. уровень триптазы выше 100 мкг/л у детей не упоминается, а показанием для исследования костного мозга является повышение концентрации фермента выше 20 мкг/л, наличие органомегалии, выявление мутации *KIT* D816V в периферической крови [233]. Выделение мономорфного типа из ППКМ у детей было принципиально для выявления ранних признаков системности [220, 233], но пока в РФ имеются сложности даже по определению уровня триптазы в сыворотке крови у детей с доказанным патоморфологически диагнозом из-за

отсутствия финансирования, что влияет на диагностику и интерпретацию клинических проявлений [220].

В настоящее время использование высокочувствительных методов ПЦР для выявления мутации *KIT D816V* в периферической крови в Европе включено в алгоритм диагностики СМ как у взрослых, так и у детей [93, 94, 105, 118, 153, 186, 217, 221, 223]. По мнению M. Arock et al. (2015) соматическая мутация *D816V* в экзоне 17 *KIT* является основным фактором патогенеза СМ [186].

Очень интересны результаты клинико-лабораторных исследований M.C. Carter et al. (2018), J. Czarny et al. (2020) и других ученых, в которых мутация *KIT D816V* была определена у детей в периферической крови [93- 95, 118, 230, 238, 240]. В этих исследованиях было доказано, что обнаружение этой мутации в периферической крови убедительно свидетельствует о системном заболевании. Исследование польских дерматологов и гематологов [230] под руководством J. Czarny (2020) полностью подтвердило результаты, изложенные M.C. Carter et al. в 2018 г. [118]. Полученные результаты позволяют предположить, что определение мутации *KIT D816V* в периферической крови имеет большое значение для выявления подгруппы детей с мастоцитозом, находящихся в группе риска развития СМ.

Таким образом, дети с КМ с положительной мутацией *KIT D816V* в периферической крови и умеренно повышенным уровнем триптазы в сыворотке требуют более тщательного наблюдения и дальнейшего исследования костного мозга в каждом конкретном случае [89, 93, 230]. До недавних пор измерение уровня сывороточной триптазы было единственной информативной процедурой, используемой в диагностическом обследовании и мониторинге течения детского мастоцитоза [90, 91, 137, 177, 216, 239]. В настоящее время определение мутации *KIT D816V* в периферической крови также вошло в перечень методик, которые можно использовать в отечественной педиатрической и взрослой практике при мастоцитозе [21, 40, 56].

Таким образом, на современном этапе кожный мастоцитоз у детей признан, так же, как и системный, клональным заболеванием, связанным с мутациями протоонкогена *KIT* в различных соотношениях – от 0 до 83,0% [156, 240]. Мутация кодона *KIT* 816 (D816V) в экзоне 17 встречается в 80% случаев у взрослых и, по данным С. Bodemer et al. (2010), у 42% педиатрических пациентов [238]. Среди детей без каких-либо мутаций кодона 816 (D816V, D816Y и D816I) при секвенировании всего гена *KIT* у 44% С. Bodemer (2010) были обнаружены другие мутации, затрагивающие экзоны 8, 9, 11 и 13 [238]. По этой причине у детей с КМ без мутации *KIT* D816V рекомендуется секвенирование всего гена *c-KIT*. Поскольку у части детей не обнаруживаются мутации в гене *c-KIT*, наиболее вероятно, что за патогенез заболевания могут быть ответственны другие генные мутации [156, 217, 238]. Различные статусы гена *c-KIT*, дикий тип, мутации в экзоне 17 и другие мутации, обнаруженные у детей, не коррелируют с клиническими фенотипами, формами (ППКМ, ДКМ и мастоцитомой) и не предсказывают исход заболевания [154, 156, 205, 217, 239, 242]. Наличие мутаций гена *c-KIT* в тучных клетках кожи подтверждает диагноз КМ, но это не является ни диагностическим критерием СМ, ни предиктором развития заболевания [73, 89]. С другой стороны, наличие мутации *KIT* 816V в периферической крови детей с КМ является индикатором риска развития СМ и должно предполагать проведение патоморфологического и ИГХ-исследований костного мозга [118, 205, 217, 230].

Таким образом, анализ проведенных зарубежных исследований демонстрирует различия в патогенезе и клинической картине мастоцитоза в зависимости от возраста и дебюта заболевания [93, 246, 252]. При наличии клинических проявлений органомегалии у детей с кожным мастоцитозом и положительного результата ASqPCR периферической крови существует высокая вероятность системного заболевания [154, 217, 246]. На настоящий момент в мире и в нашей стране отсутствуют долгосрочные и мультицентровые исследования, направленные на изучение риска развития и клинико-лабораторных особенностей системного мастоцитоза у детей в различных возрастных периодах [21, 154].

1.2.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование при кожном мастоцитозе у детей

Существуют различные и даже спорные мнения о необходимости гистологического исследования при мастоцитозе у детей [16, 27, 106].

Согласно современным консенсусным заключениям диагноз КМ может быть установлен на основании типичных клинических проявлений, соответствующих картине ППКМ, ДКМ и мастоцитомы, а также положительного феномена Дарье-Унны [39, 60, 85, 87, 101, 104-107, 137, 226].

С другой стороны, существует достаточное количество исследований, демонстрирующих вариабельность интенсивности этого феномена [9, 10, 28, 32, 44, 210, 260]. Логично полагать, что феномен Дарье можно считать патогномоничным только в том случае, если он является значимо положительным (формирование волдыря или пузыря), что наблюдается при наличии высокой плотности инфильтратов ТК в верхних слоях дермы [10, 28, 32, 44, 314.]. Во всех клинически сомнительных случаях, особенно, в ситуациях, когда высыпания при ППКМ дискретны и феномен Дарье-Унны сомнителен (гиперемия) или отрицателен, пациенту требуется подтверждение диагноза с помощью гистологического исследования биоптата кожи из очага [28, 32, 104, 167, 226, 260, 314].

Рассуждения зарубежных авторов по данной диагностической проблеме противоречивы: одни считают, что биопсия кожи и патоморфологическое исследование кожи из очагов не являются обязательными диагностическими процедурами у всех детей с кожными поражениями при мастоцитозе [60, 217, 260, 303, 307, 308], другие считают, что эти исследования крайне необходимы при ДКМ или моноППКМ [12, 32, 44].

Гистологическое исследование заключается в получении биоптата кожи с использованием панча для биопсии диаметром 4 мм после процедуры местной анестезии.

Рекомендуемыми ИГХ-маркерами ТК для оценки и количественного определения тучных клеток в биоптатах кожи являются антитела против триптазы

и/или CD117 [12, 28, 85, 87, 260, 308, 312]. Единичные исследования у детей с мастоцитозом не продемонстрировали корреляции между иммунофенотипом ТК пораженной кожи и формой КМ или течением заболевания [175].

Форма ТК в очагах КМ может варьировать от веретенообразной до круглой. Для мономорфного типа ППКМ характерна низкая плотность ТК веретенообразной формы. При полиППКМ наблюдается высокая плотность ТК округлой или кубовидной формы (сферической) [100, 101, 106, 134, 167].

Гистопатологические критерии КМ с учетом новой классификации были разработаны J. Gebhard et al. и опубликованы в 2022 г. [314]. Основным патоморфологическим критерием диагностики ППКМ со специфичностью $\geq 95\%$ является высокая плотность ТК в верхних слоях дермы (> 139 ТК/мм², что эквивалентно примерно 27 ТК в поле высокого разрешения) [314]. Кроме того, J. Gebhard et al. (2022) были установлены следующие малые патоморфологические критерии ППКМ: плотность ТК 8–12 в поле зрения (специфичность 86,1%; чувствительность 68,8%), сильная/средняя базальная пигментация (специфичность 50%; чувствительность 96,9%), наличие скоплений более крупных по размеру ТК, чем в контроле (специфичность 100%; чувствительность 6,3%) и наличием интерстициальных ТК (не связанных с сосудами) (специфичность 50%; чувствительность 96,9%) [314]. Также этой группой ученых на основании изученных гистологических критериев была разработана оценочная модель для прогнозирования ППКМ [314]. При оценке учитывалась плотность ТК: плотность ТК ≥ 27 в поле зрения (оценка 3), плотность ТК ≥ 12 в поле зрения (оценка 2), плотность ТК ≥ 7 в поле зрения (оценка 1), выраженная /промежуточная базальная пигментация эпидермиса (1 балл), интерстициальные ТК (1 балл) и скопления более 3 ТК с ядрами (1 балл). При сумме баллов 4–6 диагноз мастоцитоза считается подтвержденным. Было обнаружено, что ТК при ИГХ, положительно окрашенные триптазой, CD117+ и CD45+, имели веретенообразную форму (биопсии кожи, полученные из 32 образцов ППКМ и образцов 15 мастоцитом) и отрицательные по CD30+ во всех случаях [314]. Плотность ТК уменьшалась от базальной мембраны

к более глубоким слоям у пациентов с ППКМ. Кроме того, ТК чаще располагались интерстициально, а их размер был больше, чем в контроле [314].

По мнению профессора Н. С. Потекаева обнаружение в гистологическом препарате увеличенного количества ТК не может однозначно указывать на мастоцитоз, так как тучноклеточная пролиферация может наблюдаться как реакция (реактивная мастоцитоплазия) при целом ряде заболеваний, особенно опухолевой природы (гемангиома, дерматофиброма, гистиоцитома, лимфома, лимфогранулематоз и др.). В то же время отсутствие ТК не позволяет в полной мере и отвергнуть диагноз («старый» очаг – ТК в небольшом количестве, нарушение техники биопсии – дегрануляция ТК и др.) [27, 44].

После утверждения классификации 2016 и 2022 гг. [60, 106, 179, 233] появилась потребность в изучении патоморфологических особенностей типов (полиморфный, мономорфный) ППКМ и также ДКМ, с целью облегчить точный диагноз формы КМ [12, 19, 44, 167]. Исследованиями было установлено, что моноППКМ характеризуются отчетливой картиной инфильтрации ТК в сетчатом слое дермы с сохранением сосочковой дермы, тогда как при полиППКМ и ДКМ чаще наблюдаются инфильтраты ТК в сосочковой дерме [19, 44, 167]. Исследования, проведенные М. А. W. Hermans et al. (2022) и Н. Н. Потекаевым и соавт. (2023) выявили сходство в гистопатологической картине моноППКМ с началом в детском и подростковом возрастных периодах и во взрослом возрасте [44, 167]. Эти результаты позволяют предположить, что отсутствие инфильтрации ТК в папиллярной дерме может помочь исключить моноППКМ, когда клинический фенотип неясен. Стоит отметить, что у больных ДКМ и мастоцитомами наблюдается более высокая плотность ТК в слоях кожи, чем у больных ППКМ [12, 44, 106, 314].

К сожалению, на данный момент в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, посвященные патоморфологии мастоцитоза [10, 12, 16, 19, 22, 27, 31, 44].

1.2.3. Современные данные о диагностической роли триптазы при кожном мастоцитозе

Триптаза представляет собой тетрамерную нейтральную сериновую протеазу, экспрессирующуюся преимущественно в тканевых ТК и в гораздо меньшей степени – в базофилах крови [5, 152]. Количество триптазы человека в расчете на ТК составляет ~11 (в ТК легких) и ~35 пг (в ТК кожи) и может достигать до 25% от общего содержания клеточного белка в ТК [152]. Триптаза хранится в секреторных гранулах ТК вместе с другими медиаторами и высвобождается при дегрануляции после активации клеток [5, 37, 38, 251]. Как фермент триптаза индуцирует сосудистую проницаемость, неоангиогенез, воспаление, гиперреактивность дыхательных путей, фиброз и фибринолиз, а также обладает антикоагулянтной активностью [5, 261, 264]. Более того, триптаза индуцирует выработку брадикинина из кининогена, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость сосудов и выработку фактора активации тромбоцитов (PAF) эндотелиальными клетками. Триптаза также способствует рекрутированию лейкоцитов путем стимуляции семейства протеазно-активируемых рецепторов (*PAR2*) на эндотелиальных клетках [5, 264]. В Таблице 6 отражены состояния, которые связаны с повышенным базальным уровнем триптазы. В зависимости от основного заболевания базальный уровень триптазы может быть слегка повышен, существенно повышен или даже сильно повышен, а также может быть связан с риском развития синдрома активации тучных клеток (MCAS).

Базальный уровень сывороточной триптазы (БСТ) отражает постоянное высвобождение триптазы (про- α - и про- β -триптазы) из ТК зрелых тканей. Связанное с событием высвобождение β -триптазы при дегрануляции увеличивает этот исходный уровень триптазы в сыворотке и представляет собой маркер активации ТК [135, 169 261]. Измерение общей секретируемой человеком триптазы (про- и зрелой α - и β -триптазы, кодируемых генами *TPSB2* и *TPSAB1*) установлено как рутинный лабораторный параметр в клинической практике: аллергологии-иммунологии и гематологии [68, 69, 169, 266-268, 270, 278, 290].

Таблица 6 – Заболевания, при которых определяется повышенный базальный уровень триптазы в сыворотке крови* (адаптировано по [318])

Заболевание	Диапазон значений триптазы, мкг/л	Риск развития MCAS
Наследственная альфа-триптаземия	15–50	Возможен
Кожный мастоцитоз	5–15	Повышенный
Индолентный СМ	15–200	Существенный
Агрессивный КМ	100–1000	Повышенный
Хронический гельминтоз	10–20	Отсутствует
Хроническая почечная недостаточность	10–30	Отсутствует
Миелопролиферативные новообразования	10–100	Отсутствует

Базальный уровень сывороточной триптазы в сыворотке крови здоровых людей достаточно стабилен и у большинства лиц составляет в среднем около 5 мкг/л диапазоном от <1 до 30 мкг/л [3, 37, 290, 318]. У более чем 99% здоровых людей уровень триптазы в сыворотке ниже или равен 15 нг/мл [3, 261, 269, 270]. Тем не менее, до настоящего времени нормальным лабораторным диапазоном значений сывороточной триптазы считается 0–11,4 мкг/л (исторически 11,4 мкг/л – пороговое значение, предоставленное компанией–разработчиком методики Триптаза ImmunoCAP и лабораторного оборудования для ее постановки) или даже <10 мкг/л. Согласно исследованию, проведенному самой компанией, среднее значение триптазы в сыворотке крови 126 здоровых взрослых доноров составило 3,8 мкг/л, из которых 95% имели значения <11,4 мкг/л* (референсные значения 0—≤15 мкг/л) [37, 140, 269, 278, 290, 318].

Согласно полученным результатам исследования, проведенного в Северной Европе – Нидерландах, Дании (в исследовании участвовали 7003 человека), референсные диапазоны уровней триптазы в сыворотке крови были существенно ниже по сравнению с применяемым в настоящее время верхним референсным пределом, установленным компанией, производящей оборудование (11,4 мкг/л). Полученные в ходе исследования результаты смогли обосновать опубликованные

отчеты, которые показывают, что риск тяжелой анафилаксии связан с уровнями триптазы >8 мкг/л [307].

В возрастной группе 0–9 лет медианное значение триптазы составило 3,92 мкг/л, в возрастной группе 10–19 лет – 3,33 мкг/л [307]. Полученные данные в корне изменили трактовку лабораторных значений БСТ в детской практике, поскольку позволяют специалисту обосновывать применение антимедиаторной терапии и не «ждать, когда всё само пройдет».

В российском обзоре Д. Ш. Мачарадзе (2021 г.) [37] приведены следующие показатели уровней триптазы в разных возрастных группах со ссылкой на результаты исследования, проведенного P. Valent et al. (2014) (Таблица 7) [290].

Таблица 7 – Нормальные значения триптазы у детей [37]

Возрастная группа	Уровни триптазы мкг/л (нг/мл)
1–3 месяца	6,1
6 месяцев–18 лет	3,8
Взрослые >18 лет	3,8 – 15,0 [290]

В испанском исследовании A. Gonzalez-Tequila et al. (2010) приняло участие 420 взрослых человек. Средняя концентрация триптазы в данной выборке составила 5,1 мкг/л (диапазон <1 –30,7 мкг/л) [140]. Ученые наблюдали достоверное ($p<0,0001$) и постоянное увеличение концентраций триптазы в сыворотке крови с возрастом. Так, средние концентрации фермента составляли 4,0 мкг/л у лиц в возрасте 18–30 лет и 6,6 мкг/л – у лиц старше 80 лет [140]. По данным, полученным в других исследованиях, разброс уровней сывороточной триптазы в сыворотке крови, измеренных у здоровых людей, находился в диапазоне от 0 до примерно 30 мкг/л с предполагаемыми референсными значениями 0–15 мкг/л [269, 270, 290].

В детской популяции исследования концентраций триптазы проводились в большинстве случаев в Польше и Испании. Средний уровень триптазы в сыворотке, измеренный польскими исследователями K. Sznurkowska et al. (2014) у 131 ребенка, госпитализированного в педиатрическое гастроэнтерологическое

отделение, в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, был низким ($2,8 \pm 2,2$ мкг/л) с верхним референсным пределом 7,2 нг/мл [271].

В другом польском исследовании J. Gasiorowska et al. (2006), анализирувавшем концентрацию триптазы в сыворотке крови у детей с обструктивным бронхитом, контрольную группу составили 30 пациентов аналогичного возраста, от 1 до 36 месяцев, и госпитализированных в ту же клинику с другой соматической патологией. Медианная концентрация триптазы составила 3,8 мкг/л в обеих анализируемых группах [66]. Эти данные приводятся в работах P. Valent et al. (2014) [290] и российском обзоре Д. Ш. Мачарадзе (2021 г.) [37].

В еще одном польском исследовании под руководством M. Lange et al. (2010) с участием пациентов с мастоцитозом в контрольную группу вошли 30 здоровых детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Средняя концентрация базальной сывороточной триптазы в контрольной группе составила 3,28–3,03 мкг/л [262]. Таким образом, данные, полученные в результате вышеуказанных исследований, продемонстрировали низкий уровень триптазы в сыворотке крови здоровых европейских детей.

Турецкими учеными S.T. Yavuz et al. (2013) были обследованы 128 детей с инсектной аллергией и 55 здоровых детей в возрасте от 3 до 17 лет [174]. Медианный уровень БСТ у детей с инсектной аллергией составил 4,2 мкг/л [3,6–4,9] и был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем медиана концентрации триптазы у здоровых детей 2,9 мкг/л [2,3–3,4]. Логистический регрессионный анализ выявил, что значение БСТ $\geq 4,8$ мкг/л является значимым фактором риска тяжелой инсектной аллергии (5,7 [1,5–21,4] мкг/л; $P = 0,01$) у детей с аллергией на яд перепончатокрылых насекомых [174].

Аналогичный результат по уровням триптазы у детей с инсектной аллергией были получен другими исследователями [265, 268]. По мнению E. Cichocka-Jarosz et al. (2011) уровни триптазы являются лучшими предикторами системных эффектов при инсектной аллергии [265]. Примечательно, что концентрации триптазы, определенные во всех упомянутых выше исследованиях, у детей были ниже, чем у взрослых. Также уровень триптазы, связанный с риском

анафилактической реакции у детей, по-видимому, также ниже, чем у взрослых пациентов [265, 268]. Выявлено, что концентрации триптазы, превышающие 7,6 мкг/л, связаны с риском развития тяжелой анафилактической реакции у детей, подвергающихся иммунотерапии [59].

U.M. Sahiner et al. (2014) провели исследование с целью определения уровня БСТ у 113 детей в возрасте 0,16–9,91 года. Самые высокие уровни базальной триптазы были выявлены в возрастной группе от 0 до 1 года (медиана — 4,67 мкг/л [4,04–6,39 нг/мл]. У мальчиков в возрасте до 1 года медиана показателя составила 5,34 мкг/л [4,04–6,39 мкг/л]; у девочек — 4,48 мкг/л [3,23–16,26 мкг/л]. Авторы выявили тенденцию снижения показателя с возрастом. Кроме того, уровни триптазы оказались выше у мальчиков по сравнению с девочками. Этими же авторами в 2019 году с помощью многомерного логистического регрессионного анализа продемонстрировано, что уровень триптазы $\geq 3,9$ мкг/л (отношение шансов 8,77 [95% доверительный интервал, 1,87–41,18]; $p=0,006$) независимо связан с повышенным риском развития атопического дерматита средней и тяжелой степени (объективный индекс SCORAD) [141].

В своем исследовании W. Belhocine et al. (2011) определяли показатели общей сывороточной триптазы (ImmunoCAP; Phadia) у 372 младенцев младше 1 года [306]. Контрольную группу составили 242 младенца, которые не страдали атопией и аллергией и у которых брали кровь для обычного наблюдения или диагностики заболеваний, не вызывающих изменений в уровнях триптазы в сыворотке крови. Семьдесят две сыворотки были получены от детей с атопией и/или аллергией, а 58 сывороток – от детей без атопии и аллергии, нуждавшихся в интенсивной терапии [306]. Медианные уровни триптазы в сыворотке крови были самыми высокими у младенцев в возрасте до 3 месяцев ($6,12 \pm 3,47$ мкг/л), которые постепенно снижались, прежде чем достичь уровней, аналогичных тем, которые описаны у взрослых и детей старшего возраста ($3,85 \pm 1,8$ мкг/л в возрасте от 9 до 12 месяцев) [66, 271]. Атопический/аллергический статус ассоциировался с высокими концентрациями триптазы ($14,20 \pm 10,22$ мкг/л у детей младше 3 месяцев). У пациентов интенсивной терапии наблюдался более низкий уровень

сывороточной триптазы ($4,12 \pm 3,38$ мкг/л у детей младше 3 месяцев). Продольное наблюдение было проведено у 27 пациентов и показало снижение уровня БСТ с течением времени у отдельных пациентов. Пол младенца не влиял на уровень триптазы в сыворотке [306].

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что примерно 4–6% взрослого населения могут иметь повышенные базальные уровни триптазы. Основные причины, биологические механизмы и клиническая значимость этого феномена остаются до сих пор не выясненными, хотя не исключаются генетические поломки в генах, кодирующих альфа-триптазу [91, 92, 127, 128, 140, 215].

Лишь немногие наследственные моногенные заболевания связаны с повышенными БСТ, например, аутосомно-рецессивная болезнь Гоше и гаплонедостаточность *GATA2* [149].

Повышенный уровень сывороточной триптазы расценивается как важный диагностический параметр и лабораторный биомаркер при заболеваниях ТК. Повышенный стойкий уровень триптазы >20 мкг/л является второстепенным критерием СМ согласно критериям ВОЗ [312].

Следует отметить, что повышенный уровень БСТ (даже если очень высокий) не является маркером активации ТК. Достаточно тяжелая активация ТК и MCAS чаще наблюдаются у тех пациентов с СМ, у которых более низкий базальный уровень триптазы, и только острое связанное с событием повышение триптазы выше исходного уровня индивидуума (согласно уравнению $20\% + 2$ мкг/л) квалифицируется как биомаркер системной активации ТК и, следовательно, как критерий MCAS. Очень высокие уровни сывороточной триптазы связаны с менее благоприятным прогнозом и представляют собой В-находку при СМ (>200 мкг/л + $>30\%$ инфильтрация биоптата костного мозга ТК) [135, 270, 290, 318].

При оценке концентрации триптазы в сыворотке крови в педиатрической практике следует помнить, что повышенные уровни фермента с большей

вероятностью указывают на наличие клональных и склонных к активации и дегрануляции ТК в коже [101, 104, 105, 107].

В недавнем исследовании N. Seth et al. (2020) у детей с ДКМ наблюдались более высокие базальные уровни триптазы в сыворотке крови, чем у детей с мастоцитомой и ППКМ [268]. В результате исследования M. Barnes et al. (2014) выяснилось, что дети с моноППКМ и с меньшими по величине и площади высыпаниями имели более высокие уровни базальной триптазы и худший прогноз, чем дети с полиППКМ и более распространенными высыпаниями [272]. Именно данные исследований в детских выборках привели к изменениям классификации КМ в 2016 и 2022 гг.

В испанском исследовании I. Alvarez-Twose et al. (2012) высокий уровень БСТ в сочетании с распространением поражения кожи у детей с мастоцитозом коррелировал с возможностью развития серьезных симптомов анафилаксии вследствие активации ТК [177]. В этом же исследовании пороговые значения триптазы, необходимые для разработки стратегии терапии детей с мастоцитозом, были определены следующим образом:

- а) 6,6 мкг/л: для начала ежедневной антимедиаторной терапии;
- б) 15,5 мкг/л: госпитализировать больного;
- в) 30,8 мкг/л: перевести ребенка в отделение реанимации.

При массивном поражении кожи и исходном уровне триптазы в сыворотке крови 16 мкг/л рекомендуется начать интенсивную антимедиаторную терапию для снижения риска анафилактических реакций [177].

Уровни сывороточной триптазы были надежным предиктором анафилактических событий у детей в ретроспективном польском исследовании, включавшем 102 детей с КМ [296].

Таким образом, в клинической практике определение триптазы является единственным надежным инструментом оценки активности ТК. Согласно данным современных исследований медиана базального уровня триптазы в сыворотке у здоровых людей в популяции в целом составляет около 5 мкг/л [3, 37, 264, 269, 290, 318].

1.3. Роль цитокинов в патогенезе кожного мастоцитоза

ТК берут свое начало от гемопоэтических клеток-предшественников. Зрелые ТК обычно не циркулируют в крови, а мигрируют в периферические ткани, где они приобретают свой зрелый фенотип [188]. CD34 + /CD117 + плюрипотентные клетки (предшественники костномозгового происхождения) циркулируют в крови и под влиянием фактора стволовых клеток (SCF) и *c-KIT* трансформируются в зрелые *FcεR1* + и CD117 + ТК в периферических тканях [234]. SCF вырабатывается различными клетками, включая фибробласты и эндотелиальные клетки, способствует привлечению предшественников ТК в ткани, а также их локальному созреванию и активации. Рецептор гена *c-KIT* (CD117) представляет собой тирозинкиназу III типа, широко экспрессируемую на зрелых ТК и эозинофилах [234]. До 28% пациентов с СМ имеют периферическую эозинофилию (>650 клеток/мм³) [189]. Помимо SCF, к модуляторам роста и выживания ТК относят фактор роста нервов (NGF), IL-9, CXCL12, IL-3, IL-4, IL-10, IL-33 и трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β) [190].

Клиническая картина мастоцитоза зависит от степени инфильтрации клональными ТК органов и системных симптомов, обусловленных высвобождением медиаторов. Наличие только активирующих мутаций *KIT* недостаточно для объяснения гетерогенности мастоцитоза, что позволяет предположить, что другие наследственные или соматические генетические варианты мутаций важны в регуляции пролиферации и/или активации ТК [95]. В связи с этим рост числа научных исследований связан с изучением роли медиаторов ТК при разных клинических формах мастоцитоза. Известно, что ТК в процессе активации и дегрануляции способны продуцировать большое количество биологически активных соединений и медиаторов воспаления [129, 188, 199, 204, 205]. Процесс активации ТК сложен и рассматривается как трехэтапное последовательное высвобождение трех различных классов медиаторов: предварительно сформированных медиаторов, которые хранятся в цитоплазматических гранулах ТК; новообразованных или липидных медиаторов,

которые происходят из мембранных липидов; неосинтезированных медиаторов, которые производятся после активации транскрипции генов, регуляция которых зависит от типа задействованных цитокинов и рецепторов [110]. Например, пролиферация ТК регулируется не только *SCF* (и *KIT*), но и другими цитокинами, такими как IL-4, IL-6, IL-10 и IL-13. Генетическими исследованиями продемонстрировано, что полиморфизм гена IL-13 1112C/T и возникающая в результате «гипертранскрипция» могут предрасполагать к развитию СМ [160, 199]

В течение нескольких минут после активации дегрануляция ТК приводит к высвобождению предварительно сформированных медиаторов, хранящихся в гранулах, включая гистамин, серотонин, гепарин, хондроитинсульфат, триптазу, химазу, карбоксипептидазу и фактор некроза опухолей- α (TNF- α). За этой первой стадией следует *de novo* синтез медиаторов мембранного липидного происхождения, в частности простагландина (PG) D₂, цистеиниловых лейкотриенов (LTC₄, D₄ и E₄) и фактора активации тромбоцитов (PAF) [188]. На следующем, третьем, этапе активация ТК приводит к синтезу различных про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе TNF- α , GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-1RA, хемокины (такие как IL-8, CCL-2, CC-3, CCL-5 и CXCL-8), факторы роста (такие как трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF- β 1), фактор стволовых клеток (SCF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста нервов (NGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерфероны [188, 205, 212, 217].

Хронологический процесс дегрануляции ТК изображен на Рисунке 1.

Уровни медиаторов обычно не обнаруживают четкой связи с клиническими фенотипами, хотя исходные уровни медиаторов, включая триптазу, гистамин и простагландин D₂ у детей с КМ могут быть значительно повышены [212]. Например, приливы (флашинг-реакции) в анамнезе являются самым «знаковым» симптомом мастоцитоза [57, 144–146]. Есть мнение, что флашинг-реакции могут быть «предвестниками» или факторами риска анафилаксии как у детей, так и взрослых с разными формами мастоцитоза. У детей с мастоцитозом частота

развития анафилаксии колеблется от 0% до 9% [194], это значительно выше, чем частота, зарегистрированная в общей детской популяции (0,02–0,05%) [156, 212].

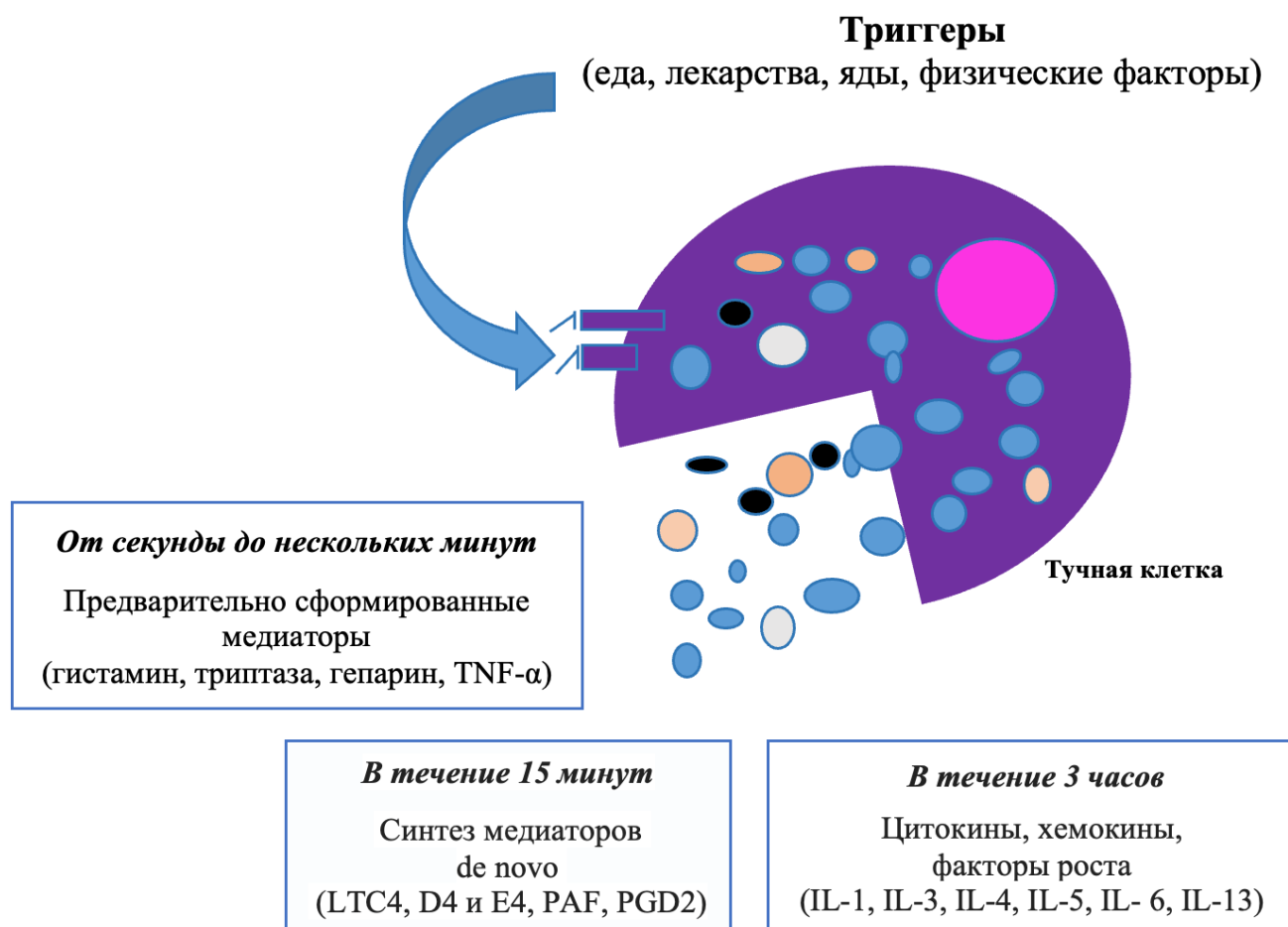


Рисунок 1 – Схема трехэтапной дегрануляции тучных клеток

Клинические проявления дегрануляции ТК могут различаться в зависимости от клинической формы КМ. У детей с ППКМ могут диагностироваться изолированные кожные и системные медиаторные симптомы, тогда как у детей с ДКМ развивается совокупность признаков и симптомов, неотличимых от симптомов анафилаксии, которые могут быть опасными для жизни [57, 146, 212].

Субъективно пациенты внезапно ощущают сильное тепло верхней половины туловища, далее – сердцебиение, головокружение и снижение артериального давления из-за системной вазодилатации, что нередко приводит к обморокам (синкопе) [57, 144–146]. Продолжительность системных симптомов обычно

составляет от 15 до 30 минут, но предполагается, что их длительность может быть от 10 минут до нескольких часов [57, 146]. После приступов пациенты часто испытывают сильную усталость, продолжающуюся около 24 часов [57, 144–146]. Причины, вызывающие дегрануляцию ТК, разнообразны: физическая нагрузка, резкая смена температуры окружающей среды, лихорадка, травмы кожи, стрессовые ситуации, прием в пищу продуктов-гистаминолибераторов, укусы перепончатокрылых (ос, пчел, шершней, муравьев) и двукрылых насекомых, прием лекарственных препаратов, вакцинация [59, 67, 81, 125, 135, 142, 161, 169, 184, 200, 202, 212, 213, 231, 257, 258, 286, 288, 291, 295, 300].

Способность ТК хранить цитокины внутри своих гранул была впервые продемонстрирована для TNF- α [160]. В настоящее время несколько исследований показывают, что многочисленные цитокины и факторы роста хранятся в гранулах ТК вместе с другими предварительно сформированными медиаторами [196, 199, 264, 317]. Помимо своего провоспалительного действия, ТК обладают впечатляющей способностью подавлять иммунологические реакции путем высвобождения противовоспалительного цитокина IL-10 [320].

Неосинтезированные медиаторы синтезируются после активации транскрипции в результате активации ТК. Их регуляция зависит от типа стимула, а также от конкретного рецептора, участвующего в активации. Эти медиаторы включают цитокины и хемокины, которые высвобождаются через несколько часов после активации. Тучные клетки синтезируют и выделяют как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины (Таблица 8). Противовоспалительные цитокины включают TGF- β и IL-10. Провоспалительные цитокины включают цитокины, связанные с ответами Т-хелперов 2 типа (Th2), такие как IL-4, IL-5, IL-6 и IL-1, и цитокины, связанные с ответами Th1, включая гамма-интерферон (IFN- γ), IL-2, IL-3, IL-12, IL-18 и TNF- α . Хемокины CCL5 и CXCL8 также синтезируются ТК и привлекают иммунные клетки в очаги воспаления. Другими хемокинами, продуцируемыми ТК, являются MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4) и MCP-1 (CCL2), которые способствуют поддержанию хронического воспаления [320].

Таблица 8 – Медиаторы тучных клеток

Стадия синтеза	Интерлейкины	Другие медиаторы
Предварительно синтезированные и хранящиеся в гранулах медиаторы [196, 199, 264]	TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-15	Биогенные амины, протеазы, протеогликаны, лизосомальные ферменты
Синтезированные de novo [82, 196, 199, 286, 288]		Вновь синтезированные фосфолипидные продукты, такие как PGD ₂ , лейкотриены, PAF
Неосинтезированные медиаторы (через 6–24 ч) [82, 196, 199, 264, 286, 288]	IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-15, IL-17, IL-31, IL-33, TNF- α	Хемокины CCL5, CXCL8, MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), MCP-1 (CCL2),

Исследованиями продемонстрировано, что цитокины, хемокины, лейкотриены и гистамин могут приводить к неврологическим симптомам при кожном и системном мастоцитозе, включая головные боли, усталость, чувство надвигающейся гибели и спутанность сознания [80-82, 212, 259, 264]. Пока есть немногочисленные данные, что триптаза способствует увеличению экспрессии MCP-1 (CCL2) и провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-22 [84, 237].

В отличие от классических миелопролиферативных заболеваний, при мастоцитозе до сих пор изучено ограниченное количество цитокинов [156]. Наибольшее число исследований посвящено прогностической роли IL-6 при мастоцитозе. IL-6 представляет собой многофункциональный воспалительный цитокин, который играет роль в регуляции пролиферации клеток, кроветворения, иммунного ответа и воспаления. IL-6 является основным медиатором ТК, уровень которого повышается у пациентов с мастоцитозом [249, 262, 311]. Положительную корреляцию IL-6 с триптазой, щелочной фосфатазой, количеством лейкоцитов, протромбиновым временем, частичным тромбопластиновым временем продемонстрировали у 29 пациентов с мастоцитозом K. Brockow et al. (2005) [172].

Рядом исследований доказано, что IL-6 повышен при СМ, а плазменные уровни этого цитокина коррелируют с тяжестью мастоцитоза и прогрессированием [172, 176, 249, 262]. Продемонстрировано, что повышенные уровни цитокина в плазме пациентов с СМ коррелируют с уровнями сывороточной триптазы, тяжестью медиаторных системных симптомов, степенью инфильтрации ТК костного мозга, органомегалией, наличием остеопороза и степенью вовлеченности в процесс кожи [84, 172, 262, 264].

К сожалению, есть только единичные работы, посвященные изучению роли IL-31 в патогенезе мастоцитоза у детей [156]. Так, IL-31 был вовлечен в индукцию хронического воспаления кожи и, как было обнаружено, также повышен у взрослых пациентов с СМ [263, 264]. Уровни IL-31 могут зависеть от пола и индекса массы тела и могут быть повышены также при других кожных заболеваниях, таких как атопический дерматит, лимфомы кожи и псориаз. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения использования уровней IL-31 в качестве диагностического маркера у пациентов с мастоцитозом, особенно у пациентов с остеопорозом и индолентным СМ [263, 264].

VEGF и онкостатин М могут способствовать изменениям в костном мозге при системном мастоцитозе. Однако другие цитокины, потенциально запускающие ангиогенез и фиброз и участвующие в сложном взаимодействии между неопластическими ТК и стромальными клетками в костном мозге пациентов с СМ, пока детально не изучены [84, 264, 283].

Исследования А. Górski et al. (2016) показали, что повышенная экспрессия гена *TRAF4* (члена семейства факторов, ассоциированных с рецептором TNF и гена *B3GAT1* (кодирующего фермент 3-бетаглюкуронозилтрансферазу-1) приводит к увеличению частоты аллергий у некоторых пациентов с мастоцитозом [283, 293].

Лиганд хемокина CCL2, также называемый моноцитарным хемотаксическим белком 1 (MCP-1), является плейотропным цитокином-хемокином, который способствует привлечению клеток врожденного иммунитета в места воспаления [219]. MCP-1(CCL2) реализует свои эффекты через рецептор хемокина (CCR2), который экспрессируется на моноцитах и макрофагах, ТК, Т-лимфоцитах,

НК-клетках, а также на различных мезенхимальных клетках. В частности, исследованиями было показано, что MCP-1 (CCL2) усиливает ангиогенез и фиброз в физиологических условиях, а также при воспалении и раке. Различные солидные опухоли экспрессируют MCP-1(CCL2), который, в свою очередь, способствует росту опухоли и метастазированию, главным образом, посредством своего паракринного эффекта на микроокружение опухоли. Имеются лишь ограниченные данные относительно MCP-1(CCL2) при миелопролиферативных новообразованиях и мастоцитозе. Повышенные уровни MCP-1(CCL2) в сыворотке были описаны у пациентов с мутацией *JAK2 V617F*⁺ при миелопролиферативных новообразованиях [219]. В исследовании S. L. Deshmane et al. (2009) MCP-1(CCL2) был изучен как хемокин, индуцированный *KIT D816V* при СМ, *in vitro* и *in vivo*. Было продемонстрировано, что высокие концентрации MCP-1(CCL2) в сыворотке крови свойственны пациентам с СМ, и они коррелируют с давностью заболевания и плохим прогнозом для жизни [219]. Изучение особенностей цитокинового и хемокинового профилей при КМ, могло бы помочь в изучении гетерогенности клинической картины КМ.

1.4. Гистамин и другие медиаторы тучных клеток при мастоцитозе как терапевтические мишени

Наибольшая концентрация ТК определяется в тканях органов и систем, взаимодействующих с внешней средой, таких как кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. ТК реагируют на различные раздражители посредством высвобождения биологически активных веществ, которые или уже содержатся в гранулах, или же синтезируются в них *de novo* [13, 85, 145, 320].

Клиническую картину при кожном и индолентном СМ формирует широкий спектр симптомов, связанных с активацией ТК [13, 308, 310]. У детей преобладают кожные проявления, однако могут также наблюдаться желудочно-кишечные,

респираторные и неврологические симптомы [13, 212, 315]. Респираторные симптомы (зуд, ринорея, бронхоспазм, свистящее дыхание, стридор и кашель) наблюдаются у 13% детей с мастоцитозом [13, 212, 272, 302]. Неврологические симптомы, зарегистрированные у 6–18% больных детей, включают агрессивное поведение, тревогу, депрессию, потерю концентрации внимания и усталость [13, 177, 212, 259, 272, 315]. Сердечно-сосудистые симптомы (тахикардия, гипотония, шок или коллапс) наблюдаются у детей с обширными поражениями кожи и повышенным уровнем триптазы в сыворотке крови [13, 90, 212]. Скелетно-мышечные симптомы (боль, остеопения, остеопороз и патологические переломы) обнаруживаются у 6–13% детей с мастоцитозом [13, 212, 243, 272]. Частота выявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов (ЖКМС) у детей при мастоцитозе варьирует от 15 до 50% [13, 145, 177].

Мнения о патогенезе развития ЖКМС при КМ существенно различаются. Одни авторы придерживаются точки зрения, что развитие ЖКМС происходит вследствие высоких концентраций медиаторов ТК, массово секретируемых дермальными ТК, а не по причине увеличения инфильтрации ТК слизистой кишечника [13, 145, 264]. Другие авторы склоняются к мнению, что диарея и лимфаденопатия могут быть единственными признаками СМ [13, 150]. Необходимо учитывать и тот факт, что ТК кожи и кишечника отличаются своей секреторной активностью в отношении синтеза триптазы. Концентрация триптазы в гранулах ТК слизистой оболочки ЖКТ ниже, чем в ТК кожи [5, 13, 152]. Активация кишечных базофилов, а не ТК, является еще одной потенциальной причиной повышения уровня гистамина без сопутствующего повышения уровня триптазы [5, 13, 152, 169].

Гистамин и другие медиаторы провоцируют гиперсекрецию желудочной кислоты, что приводит к повышенной кислотности и может вызывать язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. У детей с мастоцитозом может наблюдаться широкий спектр системных ЖКМС, таких как боль и спазмы в животе, диарея, рвота, тошнота или гастро-эзофагальный рефлюкс. Вышеперечисленные системные симптомы в совокупности с кожными

проявлениями могут имитировать симптомы других заболеваний, что усложняет клиническую диагностику мастоцитоза [13, 205]. Данные о лабораторной диагностике медиаторных симптомов у детей с мастоцитозом крайне скудны.

В Таблице 9 суммированы сведения о современных возможностях и ограничениях исследования лабораторных индикаторов медиаторных симптомов, подтверждающих активацию ТК при мастоцитозе [13].

Таблица 9 – Биомаркеры медиаторов тучных клеток и их метаболиты в диагностике мастоцитоза [13]

Биомаркер / материал для исследования	Диагностическое значение	Возможные ограничения при проведении исследования
Триптаза (венозная кровь) [79]	Специфичный показатель активации и пролиферации ТК Диагностическое и прогностическое значение при СМ Диагностика анафилаксии и синдрома активации тучных клеток	Повышенные уровни триптазы могут наблюдаться при наследственной альфа-триптаземии, терминальной стадии почечной недостаточности, нетучноклеточных гематологических заболеваниях
Гистамин (венозная кровь)	Диагностика гистаминовых кризов Определение необходимости назначения антигистаминных препаратов	Не установлены конкретные значения в зависимости от суточных колебаний медиатора
Метаболиты гистамина (суточная моча) [13,79]	Коррелируют с пролиферацией ТК при СМ Диагностика СМ у пациентов с небольшим повышением уровня триптазы в сыворотке и без поражений кожи	На результаты влияет диета, бактериальное загрязнение и условия хранения Конкретный пороговый уровень не установлен

Продолжение Таблицы 5

Биомаркер / материал для исследования	Диагностическое значение	Возможные ограничения при проведении исследования
Метаболиты простагландина D2 (PGD2) (суточная моча) [13,79]	Коррелируют с симптомами СМ и синдрома активации ТК Используются для решения вопроса о начале терапии аспирином	Не рекомендуется в качестве единственного теста активации ТК Неоднородность предлагаемого порогового значения
Лейкотриен Е4 (суточная моча) [13, 79]	Коррелирует с симптомами СМ и синдрома активации ТК Используется для принятия решения о начале антилейкотриеновой терапии	Слабые клинические доказательства

Как видно из Таблицы 9 определение уровня сывороточной триптазы при мастоцитозе является наиболее доступным и понятным методом, который отражает медиаторную нагрузку ТК. Медиана БСТ у здоровых людей в общей популяции составляет около 5 мкг/л [13, 269, 270].

Гистамин также является хорошо изученным медиатором. Гистамин считается приоритетным медиатором, участвующим в патогенезе анафилаксии [146, 301]. Уровни гистамина в плазме повышены у пациентов с анафилаксией; однако оптимально его следует измерять в течение 15–60 минут после появления симптомов [78]. В связи с коротким периодом полувыведения и циркадными изменениями измерение гистамина в плазме затруднено и обычно не используется в клинической практике при острых реакциях [13]. По этим причинам было предложено измерение уровней триптазы и метаболитов гистамина в 24-часовых образцах мочи [78]. К метаболитам гистамина, измеряемым в клинической практике, относят N-метилгистамин (N-MH) – продукт гистамин-N-

метилтрансферазы, 1-метил-4-имидазолуксусная кислота – метаболит диаминооксидазы [38]. Изменение N-МН в моче в настоящее время измеряется с помощью жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектропии и выражается в мкг/г креатинина. Нормальные значения зависят от возраста и у взрослых пациентов варьируют от 30 до 200 мкг/г. Однако определение метаболитов гистамина в моче имеет некоторые преаналитические ограничения. На показатели метаболитов может влиять потребление продуктов, содержащих биологические амины, таких как бананы, сыр, специи или шпинат, а также бактериальное загрязнение или условия хранения образцов мочи [78]. Кроме того, отсутствие стандартизированных нормальных диапазонов является еще одним недостатком рутинного использования метаболитов гистамина в моче в клинической практике. Определение метилгистамина в моче может быть потенциально полезно при диагностике пациентов с подозрением на мастоцитоз, особенно у пациентов без типичного поражения кожи и с небольшим повышением сывороточной триптазы (10–20 мкг/л). У этих субъектов клиническая диагностика может быть затруднена, а признаки высоких уровней метилгистамина могут явиться толчком к выполнению биопсии костного мозга [13, 78, 264]. У пациентов с мастоцитозом метаболиты гистамина коррелируют с плотностью инфильтратов ТК в костном мозге и уровнем сывороточной триптазы [13, 78, 264]. Предполагается, что метаболиты гистамина можно рассматривать как неинвазивный маркер пролиферации ТК, но доказательств их роли как маркеров выраженности симптомов при мастоцитозе меньше, чем у триптазы. Уровни N-МН в моче, превышающие 400 мкг/г в сутки, коррелируют с инфильтрацией костного мозга и количественной аллельной нагрузкой *KIT Asp816Val* при расстройствах, связанных с ТК [78].

Нормальный уровень гистамина в плазме у детей составляет 0,3–1,0 нг/мл. Повышение уровня гистамина было зарегистрировано у детей с ДКМ, однако, не было обнаружено абсолютной корреляции между уровнем гистамина и нагрузкой МС в поражениях кожи [156]. В исследовании W. Belhocine et al. (2011) уровень гистамина в сыворотке у пациентов с ДКМ сохранял высокие концентрации в

течение первых двух месяцев жизни, а в дальнейшем к возрасту 9–12 месяцев отмечалась тенденция его к снижению [306]. Дети с мастоцитозом и высоким уровнем гистамина продемонстрировали в данном исследовании более тяжелое поражение костей и повышенную базальную концентрацию соляной кислоты в желудке [306].

В настоящее время научный мир признал четыре гистаминовых рецептора, которые в зависимости от хронологии их обнаружения называются *H1*-, *H2*-, *H3*- и *H4*-гистаминовыми рецепторами [301]. Они принадлежат к большому семейству гептаспиральных рецепторов, которые, как полагают, расположены главным образом в сарколемме клеток [301].

Медиаторы ТК, такие как гистамин, лейкотриены, простаноиды и PAF, регулируют сосудистую нестабильность и барьерную дисфункцию эндотелиальных клеток, способствуют образованию отеков, гиповолемии и шока [78, 81-83, 264]. В частности, гистамин может способствовать развитию многих классических проявлений, связанных с острыми аллергическими реакциями, таких как зуд, приливы, тошнота, гиперсекреция желудка, заложенность носа и свистящее дыхание. В исследованиях продемонстрировано, что гистамин связывается со всеми четырьмя гистаминовыми рецепторами [42, 337]. *H1*-рецепторы регулируют развитие воспаления дыхательных путей и слизистых оболочек, внимание, регуляцию цикла сон-бодрствование и реакции на прием пищи или воды. *H2*-рецепторы участвуют в расслаблении гладких мышц дыхательных путей и кровеносных сосудов, влияют на секреторную функцию желудка. *H3*-рецепторы участвуют в нейрорегуляции и высвобождении медиаторов, изменяющих когнитивные функции, регуляцию цикла сон-бодрствование и в реакциях воспаления. *H4* – модулируют воспалительные реакции [81-83, 146, 162, 170, 190].

Очевидно, что гистамин сам по себе является агонистом всех четырех известных гистаминовых рецепторов. В исследованиях низкое сродство гистамина продемонстрировано только к *H2*-рецепторам [42, 337]. *In vitro* гистамин имеет

более высокое сродство к *H2*- и, особенно, к *H3*- и *H4*-гистаминовым рецепторам [170, 173, 190, 337].

Влияние гистамина и *H3*- и *H4*-гистаминовых рецепторов на регуляцию секреторной активности мононуклеаров периферической крови (МПК) и дендритных клеток (ДК) в настоящее время исследуется при различных заболеваниях, в том числе при мастоцитозе [42, 170, 173]. Показано, что гомология этих рецепторов составляет до 58% [49] и они обладают большим сродством к гистамину по сравнению с рецепторами *H1*-типа, преимущественно экспрессируются на гемопоэтических предшественниках и клетках различных тканей [42, 49, 93, 173]. Это обстоятельство важно для разработки направлений терапии при КМ у детей [170, 173, 301].

Лечение КМ должно быть направлено на контроль симптомов, опосредованных ТК, поэтому агонисты гистаминовых рецепторов во многих зарубежных гайдлайнах являлись и являются центральным звеном в терапии у детей [107, 197, 221-223, 226, 283, 284, 303].

Предполагается, что в постоянном лечении нуждается каждый второй ребенок с мастоцитозом [45]. По данным отечественных и зарубежных исследований, регулярный прием антигистаминных препаратов необходим 29,5–64,0% детей [35, 45, 309]. В детской практике, в первую очередь, рекомендовано, использовать неседативные антигистаминные средства. Если симптомы сохраняются, прием неседативных *H1*-антигистаминных препаратов можно увеличить до 4-кратной суточной дозы, аналогично лечению хронической спонтанной крапивницы [226, 284].

Антигистаминные препараты – агонисты *H2*-рецепторов показаны при желудочно-кишечных жалобах, таких как боль в животе, диарея и спазмы. Если блокаторы *H2* неэффективны, ингибиторы протонной помпы также могут быть рекомендованы при желудочно-кишечных жалобах [283].

Продемонстрирован эффект *H1*-антигистаминных препаратов при зуде, флешингах, крапивнице и тахикардии [168, 217, 301, 309]. Могут использоваться как седативные, так и неседативные антигистаминные препараты. При терапии КМ

у детей более высокую эффективность среди других антигистаминных препаратов продемонстрировали дифенгидрамин, гидроксизин и цетиризин [168, 217, 301, 312, 319]. Однако при неэффективности *H1*-антигистаминных средств при терапии системных медиаторных симптомов на фоне высокой триптазы следует обращать внимание на возможный риск развития осложнений или СМ [45, 201]. По данным исследования В.Г. Потапенко и соавт. (2018) из 111 детей потребность в назначении системных глюкокортикостероидов составила не более 5% [35]. Как альтернативу при неэффективности *H1*-антигистаминных средств рекомендуются антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) [156].

Клинический случай СМ у ребенка 2 лет с буллезными высыпаниями, представленный болгарскими авторами R. Yankova et al. (2015) продемонстрировало неэффективность антигистаминной терапии [321]. Авторы применили короткий курс системного метилпреднизолона (0,6 мг/кг один раз в день) в сочетании с блокатором *H1*-рецепторов (левоцетиризином) 1,25 мг/сут и топическим кортикостероидом (0,1% крем бетаметазона валерата) средней силы действия. Затем были рекомендованы прерывистые курсы блокатора *H1*-рецепторов (кетотифена) по 0,05 мг/кг два раза в день в течение 8 недель и топического 1% гидрокортизона. Данное лечение уменьшило постоянное образование пузырей у пациента и частоту эпизодов приливов. Неблагоприятных явлений не наблюдалось. Трехлетнее наблюдение за мальчиком показало, что данный подход к рефрактерной, хотя и не тяжелой, клинической форме СМ может быть актуальным [321].

Обширные пузырьные высыпания на коже, стабильно повышенный уровень триптазы в сыворотке крови и наличие тяжелых системных симптомов или анафилаксии в анамнезе являются показаниями для назначения адреналина (эпинефрина). По данным A. Ertugrul et al. (2021) пациенты с более высоким уровнем сывороточной триптазы и случаями семейного мастоцитоза имели больше системных симптомов анафилаксии ($p=0,012$ и $p=0,010$ соответственно) [67]. Рекомендуемая доза эпинефрина составляет 0,01 мг/кг, максимальная доза — 0,5 мг [4, 67, 221–223].

Омализумаб (моноклональное антитело IgG) — это терапия третьей линии при мастоцитозе, особенно при тяжелой рецидивирующей анафилаксии у подростков с мастоцитозом [81, 156, 200, 217, 281, 283, 284, 319]. Омализумаб ингибирует связывание IgE с высокоаффинными *IgE*-рецепторами на тучных клетках и базофилах. Уровень триптазы в сыворотке и количество CD63 могут не снижаться при терапии омализумабом, даже если клиническое улучшение вполне очевидно.

Таргетная терапия/циторедуктивная терапия в форме ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб, маситиниб, мультикиназных ингибиторов, таких как мидостаурин, полихимиотерапия и аутологичная трансплантация стволовых клеток обычно не показаны при детском мастоцитозе из-за его вялотекущего течения. Но их можно использовать в случаях СМ [217, 225, 283-285]. Иматиниб используется в агрессивных случаях с отрицательной мутацией в экзоне D816V в гене *KIT*. Он может вызывать кардиотоксичность и задержку роста у детей. Маситиниб, новый высокоселективный ингибитор тирозинкиназы, нацелен на киназы *KIT*, *LYN* и *FYN* дикого типа, которые играют решающую роль в патогенезе КМ и могут быть эффективны в рефрактерных случаях с мутациями в регуляторном участке гена *c-KIT*. Маситиниб более специфичен к рецепторам гена *c-KIT*, чем другие ингибиторы тирозинкиназы, следовательно, у него наблюдалась хорошая клиническая эффективность при минимальной токсичности [156]. Мидостаурин редко использовался у детей и может использоваться как в положительных, так и в отрицательных случаях D816V *KIT*. Побочные эффекты включают тошноту, рвоту, диарею и тромбоцитопению [201, 282-284]. М. А. Bautista-Quach et al. (2013) опубликовали случай ТКС у двухлетнего мальчика, которому в возрасте 8 месяцев был выставлен диагноз атипичной кожной мастоцитомы правого уха. Элемент отличался агрессивным, деструктивным ростом, признаки которого наиболее соответствовали ТКС [201].

К. Hoffmann et al. (2008) продемонстрировали случай успешной терапии прогрессирующего мастоцитоза иматинибом у 23-месячного мальчика. Анализ гена *KIT* выявил не только соматическую делецию кодона 419 в экзоне 8

(с.1255_1257delGAC), которая поддается лечению иматинибом, но и новую зародышевую линию р. Ser840Asn-замену, кодируемую экзоном 18 в домене киназы [282]. В таких случаях использование таргетной терапии у детей необходимо по жизненным показаниям.

При локализованных формах КМ зарубежные ученые рекомендуют использовать топические или внутриочаговые стероиды и топические ингибиторы кальциневрина (вызывают апоптоз ТК), в то время как при диффузном процессе – узкополосную УФВ- или ПУВА-терапию и системную кортикостероидную терапию [156, 283].

Пероральное применение кромогликата натрия для контроля в настоящее время в зарубежной практике не рекомендовано, поскольку отсутствуют исчерпывающие данные о механизме его действия у детей [156]. В то же время наружное применение динатриевого кромогликата в концентрации от 1% до 4% в водном растворе или в сочетании со смягчающим кремом на водной основе рекомендовано к использованию как противозудное средство [156].

Из наружных препаратов в отечественных и зарубежных публикациях рекомендовано применение крема пимекролимуса по причине высокого профиля безопасности [28, 39, 156, 217, 305]. Пимекролимус является ингибитором кальциневрина со значительной противовоспалительной активностью, блокирует активацию Т-клеток, ингибирует синтез воспалительных цитокинов и оказывает иммуномодулирующее действие с низким системным иммуносупрессивным эффектом [39, 156, 305].

Число исследований, направленных на изучение эффективности применения наружных лекарственных средств при КМ у детей, недостаточно для того, чтобы рекомендовать кратность и длительность назначения конкретного препарата при конкретной клинической форме [157, 304, 305]. Это обстоятельство вероятно можно объяснить отсутствием показаний к использованию средств при мастоцитозе в инструкциях к препаратам.

Таким образом, в диагностике и подходах к терапии различных клинических форм КМ у детей остается много спорных моментов и нерешенных вопросов, которые и определили цель и задачи данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное диссертационное исследование выполнялось на базе филиала «Юго-Западный» с клиникой аллергических болезней кожи и обособленного подразделения «Северо-Восточная клиника с детским центром» «Московского научно-практического Центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2017 по 2024 год. Филиал «Юго-Западный» оказывает консультативно-диагностическую специализированную медицинскую помощь детскому и взрослому населению г. Москвы по профилю «Дерматология», «Аллергология–иммунология», а также специализированную медицинскую помощь детскому населению в условиях дневного стационара (стационар-замещающая помощь, в том числе физиотерапевтическое лечение, по профилю «Дерматология». Обособленное подразделение «Северо-Восточная клиника с детским центром» оказывает специализированную помощь взрослому и детскому населению Северо-Восточного административного округа по дерматовенерологии, а также специализированную медицинскую помощь детскому населению в условиях суточного стационара.

Диссертационное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии», осуществляемой в рамках темы «Научное обоснование и разработка персонализированных подходов к ведению пациентов с заболеваниями и новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем», утвержденной на заседании Ученого совета Центра. План проведения клинического исследования утвержден локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол № 58 от 31 марта 2022 года).

В процессе исследования были соблюдены этические нормы, изложенные в Хельсинской декларации 1964 года, с учетом дальнейшего пересмотра на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (WMA General Assembly) в г. Форталеза, Бразилия, октябрь 2013г.

Для реализации цели диссертационной работы было проведено наблюдательное комбинированное исследование, включающее ретроспективный (2017–2022 гг.) и проспективный этапы (обследование детей с различными клиническими формами КМ, выявление предикторов и факторов риска; 2022–2024 гг.).

Клинический диагноз у детей формировался с учетом классификации ВОЗ 2022 года [179, 294]. Термин «кожный мастоцитоз» был предложен специалистами Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM) и одобрен ВОЗ в 2016 г. окончательно [233]. Таким образом, исходя из вышеперечисленных документов, в настоящее время (классификация ВОЗ, 2022 г.) КМ включает в себя три клинических формы: пятнистопапулезный кожный мастоцитоз (ППКМ, форма также называется «пигментной крапивницей»), изолированная мастоцитома и диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) (Таблица 10).

Таблица 10 – Классификация кожного мастоцитоза (ВОЗ, 2022 г.) [179, 294]

Форма мастоцитоза	Сокращение	Основные характеристики
<i>Пятнистопапулезный кожный мастоцитоз:</i>	ППКМ	
Мономорфный	моноППКМ	Небольшие одинаковые по размеру высыпания, «взрослый тип»
Полиморфный	полиППКМ	Вариабельные по размеру полиморфные высыпания, «детский» тип
<i>Диффузный кожный мастоцитоз</i>	ДКМ	Распространенные инфильтрированные высыпания
<i>Мастоцитома кожи:</i>	МК	Одиночные бляшки (не более трех) или узелки
Изолированная		Единичный элемент
Множественная		Два или три элемента

Поскольку в исследовании оцениваются, в том числе, частота и факторы риска перехода кожного мастоцитоза в системный, уместно привести классификацию СМ по ВОЗ [179, 294].

Таблица 11 – Классификация системного мастоцитоза (ВОЗ, 2022г.)

Форма мастоцитоза	Сокращение	Основные характеристики
Мастоцитоз костного мозга	МКМ	Диагностические критерии поражения только костного мозга
Индолентный системный мастоцитоз	ИСМ	Доброкачественная форма СМ
Тлеющий системный мастоцитоз	ТСМ	Системный мастоцитоз с высокой нагрузкой на тучные клетки
Агрессивный системный мастоцитоз	АСМ	Агрессивное течение системного мастоцитоза
Системный мастоцитоз с сопутствующим гематологическим новообразованием	СМ-СГН	Дополнительные гематологические новообразования.
Тучноклеточный лейкоз	ТКЛ	Циркулирующие тучные клетки в крови
Высокодифференцированный системный мастоцитоз	ВДСМ	Морфологический вариант, который может возникнуть при любом типе/подтипе СМ
Тучноклеточная саркома	ТКС	Злокачественные тучные клетки в тканях

Данное диссертационное исследование включает в себя несколько глав, логично дополняющих друг друга и посвященных изучению и решению актуальных научных и практически значимых вопросов по диагностике и тактике

ведения КМ у детей. В первой части главы «Результаты» диссертационной работы систематизированы данные по распространенности и структуре КМ среди детского населения г. Москвы от 0 до 17 лет включительно. Задачей данной части исследования явился ретроспективный анализ структуры форм и типов КМ с учетом пола и возраста детей.

Вторая часть главы «Результаты» посвящена оценке полученных результатов клинических, дерматоскопических, гистологических, лабораторных и инструментальных исследований у детей с КМ. Дан анализ возраста дебюта и регресса кожных высыпаний, особенности клинической картины; оценена структура сопутствующей патологии для формирования алгоритма междисциплинарного ведения детей с КМ. Рассмотрены результаты, посвященные не только диагностической, но и прогностической роли патоморфологического исследования, сопоставлены дерматоскопические и патоморфологические паттерны при разных клинических формах КМ у детей. В данном разделе диссертационного исследования обсуждены результаты оценки активирующих мутаций в гене *c-KIT* для повышения точности диагностики и прогнозирования течения КМ у детей.

В разделе главы «Результаты», посвященном терапии, систематизированы результаты лечения больных КМ.

В заключительной части главы «Результаты» систематизированы группы риска, сформирован поэтапный алгоритм междисциплинарного ведения пациентов с разными клиническими формами КМ.

Подробнее все упомянутые здесь задачи раскрыты ниже по тексту диссертации.

2.1. Этапы и программа исследования

Этапы и программа исследования представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Этапы и программа диссертационного 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 за 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: сыворотка 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: сыворотка крови пациентов Методы исследования: лабораторные; метод выкопировки данных	Все пациенты (n=310)

Продолжение Таблицы 12

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; клиничко-аналитический	Сплошная выборка (n=310)
Уровень 25-гидроксивитамина D	Объект исследования: сыворотка крови пациентов Метод исследования: электрохемилюминесцентного 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: клиничко-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 клиничко-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 клиничко-лабораторного исследования 310 пациентов

Для решения задачи оценки заболеваемости, распространенности и структуры КМ среди населения Москвы **на первом этапе (эпидемиологический блок)** были использованы статистический, аналитический методы исследования, контент-анализа, текущего наблюдения, кабинетного исследования за период с 2017 по 2023 гг. В связи с редкой регистрацией исследуемой проблемы проведено сплошное ретроспективное исследование на открытой когорте [14, 23].

Второй этап исследования (клинико-лабораторный этап). Теоретический расчет объема выборки на второй ступени исследования осуществлялся при 95,5% вероятности по формуле бесповторного отбора с поправкой на конечность генеральной совокупности [30].

$$\frac{N}{(1 + \Delta^2 N)} = n$$

где n – минимальный объем выборки,

Δ – ошибка не более 10% со статистической достоверностью 95%,

N – общее число детей с КМ, официально зарегистрированных в 2021 г.

Число детей, больных КМ, зарегистрированных в Москве в 2021 г., составило 368, что при допустимой максимальной ошибке Δ не более 10% позволило определить численность выборки для исследования (n), равное 79. Поэтому для углубленного исследования с учетом пола и клинической гетерогенности КМ нами сформирована выборка из 310 детей в возрасте от 0 до 17 лет.

На данном этапе (2022-2024 гг.) проводилось проспективное наблюдательное клинико-лабораторное исследование. Из общей выборки были сформированы 5 когорт: группа с диагнозом полиППКМ ($n=139$); группа моноППКМ ($n=64$); группа пациентов с множественными МК и «большими» (размером более 2 см) МК ($n=67$); группа с МК размером менее 1 см ($n=35$) («малые» МК) и группа пациентов с ДКМ ($n=5$).

Для получения полного представления о клинических особенностях всех форм и типов КМ была проведена выкопировка сведений из карт амбулаторного

больного, касающихся особенностей гестации, аллергоанамнеза, наследственности, оценке сопутствующей и коморбидной патологии. Всем пациентам проводилось клиническое (оценка степени тяжести медиаторных симптомов кожного мастоцитоза по педиатрической шкале тяжести мастоцитоза, плотности высыпаний, зуда и медиаторных симптомов с помощью дерматологического индекса оценки тяжести мастоцитоза SCORMA (SCOring MAstocytosis), дерматоскопическое, лабораторное и инструментальное (ультразвуковое) исследование органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов. УЗ-исследование органов брюшной полости и мезентериальных лимфатических узлов проводилось всем детям с ППКМ, ДКМ, множественными МК и «большими» МК, размер которых превышал 2 см в диаметре.

На втором этапе проведена оценка эффективности системной терапии кетотифеном. Препарат кетотифен назначался в возрастных дозировках в лекарственных формах сироп и таблетки: детям в возрасте 6 месяцев– 3 года по 2,5 мл (0,5мг) 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 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 2 года (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, развитию кожных медиаторных симптомов, обусловленных гистамином. Наружная терапия назначалась в зависимости от клинической формы и морфотипов КМ. Для купирования островоспалительных явлений (пузыри, волдыри) рекомендованы

топические глюкокортикостероиды, гель дифенгидрамин, гель диметинден. Для пролонгированной терапии применялись топические ингибиторы кальциневрина (крем 1% пимекролимус, 0,03% такролимус, 0,1% такролимус).

На третьем этапе (организационно-аналитический этап) исследования на основе полученных в ходе исследования данных проведен анализ факторов риска развития мастоцитоза и системности поражения, разработана модель междисциплинарного ведения больных кожным мастоцитозом.

2.2. Критерии включения и невключения в исследование

В проспективное исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» в период с 2022 по 2024 гг.

Критерии включения:

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

Критерии исключения: отказ родителей от исследования.

Контрольная группа (лабораторная группа) для сравнительного исследования уровня БСТ и концентрации уровня хемокинов и интерлейкинов в сыворотке крови была сформирована из 20 детей без КМ и отягощенного аллергического анамнеза.

2.3. Лабораторные методы исследования

В процессе динамического наблюдения пациентов с КМ производилось определение показателей клинического анализа крови 1 раз в 6 месяцев. Анализировались показатели, которые важны в оценке наличия/отсутствия анемии.

Оценка активности ТК проводилась на основании значений тромбоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов.

Для контроля состояния работы внутренних органов и при диагностированной органомегалии и мезадените проводилось определение таких биохимических показателей, как АСТ, АЛТ, креатинин, щелочная фосфатаза, общий белок и фракции, С-реактивный белок (1 раз в год).

Для оценки риска развития кожных и системных медиаторных симптомов оценивались показатели тромбоцитов, эозинофилов, АСТ, концентрации цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и хемокинов (Eotaxin/CCL11, MCP-1(CCL2)) [297] с учетом значений базальной сывороточной триптазы [296].

При носовых кровотечениях, появлении эритроцитов в моче детям и подросткам рекомендовалась консультация педиатра и гематолога для оценки коагулограммы (с определением протромбинового времени, АЧТВ, МНО, фибриногена), проводился анализ уровней триптазы и концентрации хемокинов (Eotaxin/CCL11, MCP-1 (CCL2) в сыворотке крови [64].

У пациентов с гемангиомами проводился анализ концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови, а также значений АСТ.

У пациентов с выявленными активирующими мутациями гена *c-KIT* и отягощенным семейным онкоанамнезом был проведен анализ концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови.

Концентрации цитокинов и хемокинов, участвующих в механизмах регуляции секреторной активности и активации ТК, измерялось методом мультиплексного анализа для одновременного обнаружения и количественного определения множества биомаркеров в образцах сыворотки, плазмы и супернатантах клеточных культур. Определение концентраций интерлейкинов и хемокинов проводилось с использованием набора для мультиплексного анализа «ProcartaPlex™ Human Panel 1A Cytokine & Chemokine 34 plex (eBioscience, Австрия) в соответствии с протоколом производителя. Результаты исследования хемокинов и цитокинов в сыворотке крови у пациентов с различными формами КМ и лабораторной контрольной группы отражены в Таблицах 13 и 14. Достоверно

значимые различия концентраций интерлейкина IL-8 по сравнению с контролем наблюдались при моноППКМ и ДКМ, IL-6 – при моноППКМ.

Таблица 13 – Показатели цитокинового профиля у детей с КМ и контрольной группы (Me, [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 14 – Показатели хемокинового профиля у детей с КМ и контрольной группы (Me, [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

Учитывая результаты зарубежных исследований, посвященных изучению коморбидных состояний при мастоцитозе, среди которых назывался дефицит

витамина D, риск остеопороза и переломов [198, 204, 213, 217, 222], и отсутствие отечественных исследований по этой проблеме, было принято решение проанализировать уровень витамина D при первичном обращении детей. Концентрация в венозной крови витамина D (25-гидроксивитамин D, 25-гидроксикальциферол) определялась методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Уровни витамина D сопоставлялись с уровнем триптазы и IL-6 как наиболее значимого цитокина при оценке риска развития СМ [172, 198, 199, 311].

Концентрация триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, «Pharmacia Diagnostics AB»), являющимся золотым стандартом диагностики, принятым ВОЗ и FDA. Для биохимического анализа использовалась венозная кровь. Взятие венозной крови проводилось в течение дня, не ранее, чем через 3 часа после приема пищи или утром натощак. Общепопуляционные референсные значения, согласно данным фирмы-разработчика, составляют <11 мкг/л. Чувствительность анализа на триптазу в отношении мастоцитоза составляет около 83%, поэтому отрицательный результат не позволяет исключить заболевание. Нормализация уровня триптазы через 12–14 часов после купирования медиаторных симптомов, напротив, свидетельствует скорее об аллергическом эпизоде [3, 37].

Исследование триптазы было дополнено исследованием уровней общего и специфических иммуноглобулинов IgE. Количественное определение общего IgE в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем R-Biopharm (Германия). При интерпретации показателей использовали диапазоны значений общего IgE для возрастных групп 0–1 год (0–15 МЕ/мл), 1–6 (0–60 МЕ/мл), 6–10 лет (0–90 МЕ/мл), 10–17 лет (0–200 МЕ/мл). Определение уровня специфических IgE (sIgE) к компонентам ингаляционных, пищевых, грибковых аллергенов проводилось с использованием поликомпонентного чипа «Аллергочип ImmunoCAP ISAC».

2.4. Молекулярно-генетическое исследование

Задачей данного исследования являлась оценка результатов лабораторных исследований детей с КМ для определения прогностических факторов, используя в том числе результаты долгосрочного наблюдения пациентов. В данную задачу входило определение активирующих мутаций гена *c-KIT* (рецепторной тирозинкиназы). Мутации гена *c-KIT* для определения локализации в экзонах 8, 9, 11, 13, 17 и 18 были проанализированы из материала ДНК, полученного из образцов периферической крови всех пациентов, с помощью анализа полимеразной цепной реакции и прямого секвенирования ДНК. Взятие крови для последующего молекулярного исследования проводился также при первичном обращении. Анализ всех образцов осуществлялся методом прямого секвенирования. У пациентов с выявленной активирующей мутацией в 17 экзоне гена *c-KIT* было проведено дополнительное исследование мутации D816V с помощью высокочувствительного аллель-специфического количественного ПЦР анализа (ASOqPCR, Allele-specific quantitative PCR) [185, 186, 218].

2.5. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование

Диагноз моноППКМ (в большинстве случаев) и полиППКМ в сомнительных случаях подтверждался результатом патоморфологического исследования биоптата кожи из очагов до назначения лечения. Детям с ДКМ, помимо патоморфологического исследования, проводилось ИГХ исследование. Морфоструктурные изменения кожи в области высыпаний оценивались методом гистологического и ИГХ исследования до лечения. Для проведения ИГХ исследования применяли парафиновые срезы, растянутые на полилизинных предметных стеклах, полученные из биоптатов кожи, фиксированных в формалине. В этом случае преимущество для пациента заключается в том, что это исследование может быть выполнено без необходимости получения дополнительной биопсии [28]. Использование антител против триптазы и/или CD117 является

рекомендуемым ИГХ-маркером ТК для оценки и количественного определения ТК в биоптатах кожи.

На основании полученных данных проведено обоснование диагностического алгоритма и тактики наружной терапии у пациентов с КМ.

2.6. Дерматоскопическое исследование

Дерматоскопическое исследование высыпаний КМ проводилось при помощи аппаратно-программного комплекса цифровой фотометрии «Мосдерма». («Устройство для динамического клинико-инструментального наблюдения за пациентами с поражениями кожи» (Патент на полезную модель №177110 от 17.04.2017)). Для исследования применялись методики поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением. Для получения качественных фотоизображений и исключения развития феномена Дарье (избежание коллапса капилляров и минимизации давления на кожные очаги) использовалась методика сегментарного сканирования кожи с автоматической подачей иммерсионной жидкости (Патент на полезную модель №193834 от 18.11.2019). Фотографические изображения, полученные при помощи устройства, имеют значительно большее поле зрения, что существенно для одномоментного осмотра и анализа крупных очагов при мастоцитозе размером более 15×10мм («большие» мастоцитомы кожи, очаги при ДКМ, полиППКМ). Устройство для сегментарного сканирования кожи с автоматической подачей иммерсионной жидкости позволяет проводить фотофиксацию состояния кожных покровов с достаточным уровнем детализации всех участков поверхности кожи обследуемого в стандартизированных светотехнических условиях и с последующим анализом изображений на мониторе компьютера с большим увеличением.

Данная запатентованная методика позволила минимизировать развитие феномена Дарье при исследовании очагов КМ у детей. У детей с распространенным кожным процессом (полиППКМ, моноППКМ, ДКМ, множественные мастоцитомы) в процессе обследования оценивали не менее двух элементов для

учета всех возможных дерматоскопических паттернов. При описании паттернов была использована соответствующая терминология, основанная на консенсусном документе Международного общества дерматоскопии [131-133, 279]. В последующем выявленные дерматоскопические паттерны были сопоставлены с патоморфологическими паттернами, полученные при гистологическом исследовании биоптата кожи.

2.7. Другие методы обследования больных кожным мастоцитозом

У детей с КМ может наблюдаться широкий спектр системных медиаторных симптомов, таких как спазмы в животе, диарея, рвота, тошнота или рефлюкс даже при отсутствии системного поражения [13, 87, 217, 218, 272]. Для определения тяжести состояния больного, оценки риска развития системного процесса, перед назначением антимедиаторной терапии, а также в процессе диспансерного наблюдения (не менее одного раза в год) проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости (УЗИ ОБП), мезентериальных лимфатических узлов [52].

Тяжесть симптомов оценивали по градуированной шкале тяжести мастоцитоза, предложенной европейскими консенсусными документами (European Competence Network on Mastocytosis) в 2016 году для взрослых (Таблица 15) [106, 177, 303]. Позже она была использована для оценки тяжести медиаторных симптомов у детей и ответа на проводимую антимедиаторную терапию [13, 156].

Таблица 15 – Педиатрическая шкала оценки тяжести мастоцитоза

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

В исследовании также была использована шкала оценки тяжести течения мастоцитоза SCORMA (SCORing MAstocytosis), предложенная R. Heide (2001, 2009) [43]. Индекс удобен для расчета тяжести процесса в случаях полиППКМ и ДКМ у детей, поскольку выраженность клинических проявлений может изменяться со временем и в результате лекарственной терапии [43, 205]. В индексе SCORMA степень вовлечения кожи в процесс оценивалась в первой части (А). В части В проводилась оценка интенсивности поражения по выраженности пигментации/эритемы, экссудации, инфильтрации и феномена Дарье по шкале от 0 до 3 баллов (0 = отсутствует, 3 = самый тяжелый). Субъективные симптомы, возникающие при мастоцитозе (провоцирующие факторы, флешинги, диарея, зуд и местная боль в костях), оценивались в части С самим пациентом по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (VAS), где 0 = отсутствует и 10 = непрерывно присутствует. Формула: $A/5 + 5B + 2C/5$ использовалась для расчета окончательного индекса SCORMA [43]. Итоговая величина балла по шкале SCORMA варьирует от 5,2 до 100 баллов [43].

2.8. Статистические методы исследования

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 к нему сотрудниками ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии». Для расчета экстенсивных показателей использовали данные ФСН № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» 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. [14, 23, 28]. В работе представлены результаты одноцентрового эпидемиологического

исследования с применением статистического, аналитического методов исследования, контент-анализа, текущего наблюдения, кабинетного исследования за период с 2017–2024 гг. [17,18].

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 КМ (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.

Если распределение полученных данных отличалось от распределения Гаусса–Лапласа, для сравнения двух связанных выборок использовался непараметрический критерий знаков (Z). Для расчета критерия знаков использовались данные, представленные количественными значениями. Критерий основан на подсчете положительных разностей между значениями переменных А и В [30]. Полученный показатель сравнивали с табличным значением [30].

Анализ корреляционных связей между двумя явлениями (значениями триптазы и других лабораторных показателей, выраженностью клинических (медиаторных) проявлений) был проведен с использованием регрессионного анализа, коэффициента корреляции рангов Спирмена (с оценкой результатов по шкале Чеддока, где зависимость 0–0,19 – очень слабая, 0,20–0,39 – слабая, 0,40–0,59 – умеренная, 0,60–0,79 – умеренная, 0,80–0,99 – сильная) [30], критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении выборок и однородности дисперсий использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона r , значимость различий (p) определяли по t -критерию Стьюдента. 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 [30]. Для оценки вероятности исходов и оценки факторов, которые

могут влиять на эту вероятность, использовалась модель многофакторной логистической регрессии (МЛР). В основе МЛР лежит оценивание коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$ линейной формы:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1/(1-\exp(-Y)),$$

которая моделирует вероятность наступления некоторого события при наборе факторов $X_1, X_2, \dots, X_m$. При этом $\exp(b_i)$ определяет отношение шансов (odds ratio) наступления события при различных значениях фактора X_i : для бинарных факторов – одного значения по отношению к другому, для категориальных факторов – всех значений по отношению к значению реферативной (обычно первой) категории и для непрерывных факторов – отношений шансов на единицу роста фактора. Для понимания, насколько хорошо выбранный набор факторов соответствовал внутренней структуре события, использовалась ROC (кривая, которая отражает чувствительность и специфичность модели). Для оценки качества модели использовалось значение AUC для ROC (величина площади под кривой).

Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p=0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Эпидемиологический анализ заболеваемости мастоцитозом кожи в г. Москве

Для выполнения эпидемиологического анализа использовались статистические данные ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии). Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» – самого крупного центра, оказывающего специализированную помощь населению по профилю дерматовенерология, в Европе. В Таблице 16 приведены данные численности населения г. Москвы за период 2017–2023 гг.

Таблица 16 – Показатели численности детского населения в различных возрастных группах в г. Москве в 2017–2023 гг. (в абсолютных значениях)

Группы	Год						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
0–14 лет	1731345	1782217	1824381	1859159	1869406	1894842	1966808
15–17 лет	293728	298033	297863	307296	318827	320692	338778
0–17 лет	2025064	2080250	2122244	2166455	2188233	2215534	2305586

В международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-Х) КМ относится к разделу «Другие врожденные аномалии [пороки развития] кожи», код по МКБ Q82.2. Следовательно, для более детального анализа распространенности и заболеваемости КМ следует учитывать статистические данные этой группы патологий.

Из Таблицы 17 видно, что ежегодно число случаев врожденных аномалий (пороков) развития кожи среди населения г. Москве ежегодно растет. Так, среди случаев заболеваний кожи и подкожной клетчатки доля врожденных аномалий (пороков) развития кожи в 2017 г. составила 0,08%, в 2018 г. – 0,09%, в 2019 г. – 0,09%, 2020 г. – 0,13%, 2021 г. – 0,13%, в 2022 г. – 0,17%, в 2023 г – 0,19%. За анализируемый период показатели выросли более, чем в 2 раза. Среди возрастных групп аномалии (пороки) развития кожи чаще диагностируются у детей.

Таблица 17 – Динамика абсолютных показателей первичной обращаемости пациентов с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки и врожденными аномалиями (пороками) развития кожи за период 2017–2023 гг.

	Год						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Больные с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки	584138	581435	604638	516987	657463	615756	674112
Число случаев аномалий (пороков) развития кожи	449	499	531	658	840	1072	1310

Распределение абсолютного числа случаев аномалий (пороков) развития кожи отражено в Таблице 18. Число случаев пороков развития кожи среди детского населения в 1,4–1,7 раза больше, чем среди взрослого. Почти половину больных составляют дети от 0 до 14 лет. В динамике за 6 лет наблюдается постепенный рост абсолютного числа случаев как среди детского (в 2,7 раза), так и взрослого населения г. Москвы (в 1,9 раза). Наибольшее число случаев аномалий (пороков) развития кожи во всех возрастных группах было зарегистрировано в 2021–2023 гг.

Таблица 18 – Распределение числа случаев врожденных аномалий (пороков) развития кожи по возрастным группам за период 2017-2023 гг. (в абсолютных значениях)

Группы	Год						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Дети (0–14 лет)	180	209	240	294	401	533	609
Подростки (15–17 лет)	66	65	66	74	118	140	167
Детское население (0–17 лет)	246	274	306	368	519	673	776
Взрослые (18 лет и старше)	203	225	225	290	321	399	534
Всего	449	499	531	658	840	1072	1310

Опираясь на данные Таблицы 19, можно наблюдать, что соотношение числа детей с кожными болезнями и пороками за анализируемый период изменяется. Так, в 2017 г. на 572 случая обращений детей с заболеваниями кожи приходился 1 случай врожденных аномалий (пороков) развития кожи, а в 2022 г. это соотношение составило 218:1, в 2023 г. – 422:1.

Таблица 19 – Динамика абсолютных показателей первичной обращаемости пациентов детского возраста (0–17 лет) с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки и врожденными аномалиями (пороками) развития кожи за период 2017–2023 гг.

	Годы						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	140755	139710	141209	118541	143999	138635	147440
Врожденные аномалии (пороки) развития кожи	246	274	306	368	519	673	776
Доля пороков развития кожи у детей	0,17%	0,19%	0,22%	0,31%	0,36%	0,48%	0,19%

Доля врожденных аномалий (пороков) в структуре заболеваний кожи и подкожной клетчатки у детей у детей за период 2017–2023гг. варьировала от 0,17% в 2017 г. до 0,19% в 2023 г. (Таблица 19).

В Таблице 20 отражена динамика постепенного роста абсолютного числа пациентов с врожденными аномалиями (пороками) развития кожи и КМ. Результаты исследования показывают, что среди детей, обратившихся к врачу-дерматовенерологу ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», ежегодно увеличивается число заболевших мастоцитозом, что особенно выражено в 2022 году. Ежегодно в детской популяции до 20,0% и более увеличивается число выявленных случаев пороков развития кожи. С 2019 г. по 2022 г. случаи выявления КМ среди детского населения такого мегаполиса, как Москва, выросли в 4,8 раза. За аналогичный период в более,

в 2,2 раза выросла регистрация врожденных аномалий (пороков развития) кожи [17, 18].

Доля КМ среди общего числа случаев аномалий (пороков) развития кожи постепенно увеличивалась с 14,0% в 2017 г. и составила 39,4% в 2022 г. Таким образом, в 2022 г. более 1/3 пациентов в этой группе составляли больные мастоцитозом кожи. В 2023г. доля мастоцитоза в структуре аномалий (пороков) развития кожи снизилась до 15,0%.

Таблица 20 – Доля кожного мастоцитоза среди случаев врожденных аномалий (пороков) развития кожи в 2017–2023 гг. (абсолютные значения, %)

	Годы						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Число случаев пороков развития кожи (абс.)	449	499	531	658	840	1072	1310
Число случаев мастоцитоза (абс.)	63	71	104	107	368	422	197
Доля мастоцитоза (%)	14,0	14,2	19,6	16,3	43,8	39,4	15,0

В период 2017–2022 гг. в Москве отмечалась стойкая тенденция к постоянному росту числа больных КМ. Число впервые зарегистрированных случаев за период с 2017 по 2022 г. среди детей возрастной группы 0–14 лет выросло в 5,7 раз. В возрастной группе 0–17 лет число первичных обращений за анализируемый период 2017–2022 гг. выросло в 5,9 раз. В 2023 г. число случаев, зарегистрированных впервые, снизилось на 46,7% (Таблица 21). Не исключено, что в результате отлаженной системы диагностики и маршрутизации детей с КМ, эта цифра является отражением реального числа детей с впервые установленным диагнозом КМ в г. Москве. В целом, в возрастной группе 0–17 лет число зарегистрированных впервые случаев КМ за анализируемый период 2017–2023 гг. выросло в 2,7 раза.

Таблица 21 – Распределение числа впервые установленных случаев мастоцитоза кожи во всех возрастных группах в 2017–2023 гг. (в абсолютных значениях)

Возрастные группы	Годы						
	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

Значительный рост числа впервые установленных случаев КМ произошел 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 патоморфологически и иммуногистохимически обоснованным диагнозом КМ. 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 моноППКМ, который в структуре всех форм КМ занимает незначительный процент.

Линии тренда, представленные на Рисунке 2, свидетельствуют о тенденции роста доли детского населения в возрасте 0–14 лет среди заболевших КМ, в то время как доля старшей возрастной группы детей 15–17 лет и взрослых в динамике имела тенденцию снижения [17, 18].

Обращает внимание факт роста доли детского населения в возрастной группе 0–14 лет среди заболевших мастоцитозом, который свидетельствует о повышенной настороженности специалистов и более раннем выявлении случаев заболеваний (Рисунок 2).

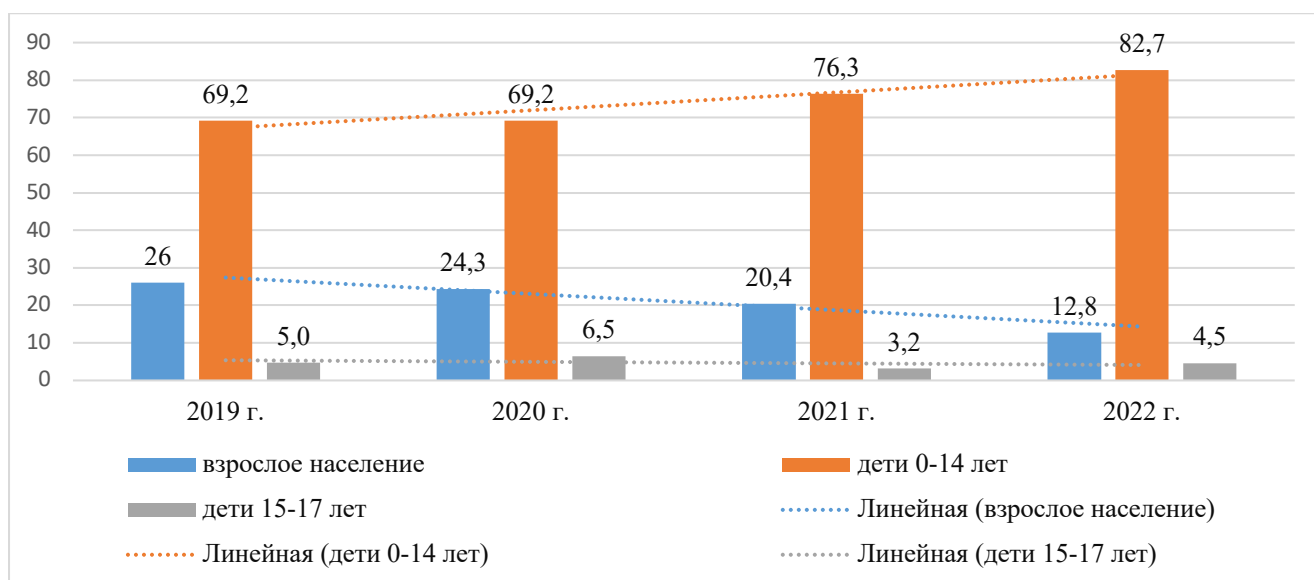


Рисунок 2 – Доля детского населения г. Москвы в структуре первичной заболеваемости, 2019–2022 гг. (в %)

Следует отметить, что в 2017 г. в г. Москве на 2270 обращений детей по поводу кожных заболеваний приходился 1 случай КМ (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 2021г. – 491 : 1; в 2022г. – 376:1, в 2023 – 883:1. Если сравнивать полученные нами данные с результатами зарубежных исследований в детской популяции, то в Испании распространенность КМ составляла 5,4 случая на 1000 пациентов с дерматологическими заболеваниями у детей. В Мексике КМ диагностировался в соотношении 1:500 у детей, впервые обратившихся за медицинской помощью по поводу дерматологических заболеваний [295].

Динамика абсолютных показателей отражалась на показателях первичной заболеваемости КМ, которые продемонстрированы в Таблице 22 и Рисунке 3.

Таблица 22 – Показатели первичной заболеваемости мастоцитозом среди детского населения (0–17 лет) г. Москве в 2017–2023 гг. (на 100 тыс. детского населения)

Показатель	Годы						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Число больных (абс.)	62	70	77	81	293	368	167
Показатель заболеваемости	3,06	3,37	3,63	3,74	13,39	16,61	7,24

На Рисунке 3 отражена динамика постепенного роста заболеваемости КМ среди детского населения г. Москвы.

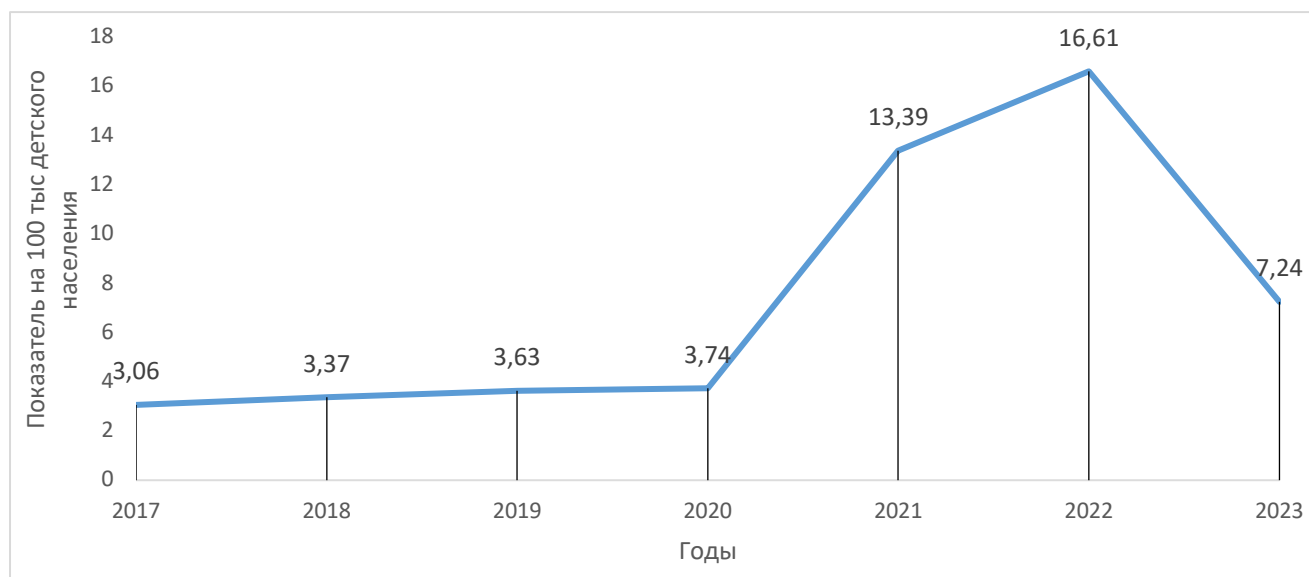


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости кожным мастоцитозом среди детского населения г. Москвы, 2017–2023 гг. (на 100 000 населения в возрасте 0–17 лет)

Поскольку известно, что заболеваемость мастоцитозом в детской популяции мало изучена, имеются данные единичных исследований [14, 23, 70, 76, 94, 223] о распространенности СМ среди взрослого населения. Результаты нашего исследования также согласуются данными ранее проведенных зарубежных исследований о редкой встречаемости кожных форм мастоцитоза, но имеющейся тенденцией к росту их выявляемости в последние годы [14, 23].

За период с 2017 по 2023 гг. показатель заболеваемости КМ у детей вырос в 2,4 раза, регистрация случаев врожденных аномалий (пороков развития) кожи за аналогичный период выросла в 2,9 раза. Изучение эпидемиологии редких заболеваний у детей позволяет лучше понимать структуру кожных болезней, проводить своевременный анализ факторов риска и принимать обоснованные решения по динамическому наблюдению и ведению пациентов. Проведенный анализ данных, полученных из официальных статистических форм, продемонстрировал тенденцию роста числа случаев заболевания, что свидетельствует о необходимости изучения факторов риска дебюта и

прогрессирования КМ, оказания своевременной медицинской помощи и профилактики развития осложнений.

3.1.2. Характеристика обследованного контингента

В проспективное исследование (2022–2024 гг.) были включены данные 310 пациентов (186 (60,0%) мальчиков и 124 (40,0%) девочки) с разными клиническими формами КМ в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно. Структура пациентов согласно клиническим формам и типам КМ отражена в Таблице 23.

Пациенты (n=102) с мастоцитомой кожи составили 32,9% от общего числа обследованных детей. Они были распределены на 2 группы по числу элементов и размеру высыпаний. К первой группе («большие» мастоцитомы) были отнесены 67 (детей с множественными мастоцитомами кожи (не более трех элементов) и/или размером более 2 см. Вторая группа («малые» мастоцитомы) включала 35 (11,3%) детей с изолированной (солитарной) мастоцитомой кожи диаметром менее 1 см.

Таблица 23 – Распределение пациентов с разными клиническими формами и типами КМ по полу (абсолютные значения, %)

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

Исходя из данных Таблицы 23, соотношение мальчиков и девочек составило 1,5:1, что соответствует данным систематического обзора С. Méni et al. (2015) [216] и других авторов [223] о преобладании среди болеющих мастоцитозом лиц мужского пола.

Таким образом в структуре КМ преобладали дети с ППКМ (65,5%) и мастоцитомами кожи (32,9%). Дети с ДКМ составили 1,6%.

Однако при ретроспективном анализе данных амбулаторных карт всех пациентов с КМ за период с 2019 по 2023 гг., структура клинических форм и типов выглядит иначе с преобладанием абсолютного числа мастоцитом (Таблица 24) [23].

Таблица 24 – Структура клинических форм кожного мастоцитоза у детей в 2019–2023 гг. по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт (абсолютные значения, %) [14, 23]

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Абс.	%
Полиморфный тип ППКМ	127	15,5
Мономорфный тип ППКМ	54	6,6
Мастоцитома кожи	633	77,3
Диффузный кожный мастоцитоз	5	0,6
Итого	819	100

Можно предположить, что такое различие связано с гипердиагностикой мастоцитом кожи и отсутствием патоморфологического исследования в сомнительных случаях. Проведенный анализ подтверждает факт сложности постановки клинического диагноза и проведения дифференциального диагноза КМ по причине редкости заболевания и гетерогенности клинической картины [14, 23].

Вывод

Проведенный эпидемиологический анализ продемонстрировал тенденцию к росту впервые зарегистрированных случаев КМ среди детского населения г. Москвы. В целом, в возрастной группе 0–17 лет число зарегистрированных впервые случаев КМ за анализируемый период 2017–2023 гг. выросло в 2,7 раза. За период с 2017 по 2023 гг. показатель заболеваемости КМ у детей вырос в 2,4 раза; регистрация впервые выявленных случаев врожденных аномалий (пороков развития) кожи за аналогичный период выросла в 2,9 раза.

3.2. Клинико-анамнестическая характеристика различных форм кожного мастоцитоза

Клиническая картина КМ включает в себя совокупность клинический проявлений, обусловленных патологической активностью клональных ТК [107, 156, 233].

Для анализа использованы данные только проспективного наблюдения 310 пациентов. Это позволило собрать наиболее точную информацию у родителей пациентов о дебюте, течении заболевания и динамике процесса, в том числе на фоне применения лекарственных средств.

Для разных клинических форм дебют заболевания различался. В Таблице 25 отражено распределение пациентов по возрасту дебюта, которое отличается от предыдущих исследований, утверждавших, что КМ дебютирует у детей, преимущественно, в грудном возрасте [16, 17].

Таблица 25 – Распределение пациентов с разными клиническими формами мастоцитоза по возрасту дебюта заболевания (абсолютные значения, %)

Клиническая форма/тип	Возраст дебюта		
	От 0 до 1 года	От 1 года до 2 лет	После 2 лет
ПолиППКМ (n=139)	119 (85,6%)	16 (11,5%)	4 (2,9%)
МоноППКМ (n=64)	–	24 (37,5%)	40 (62,5%)
МК (множественные и размер более 2 см) (n=67)	54 (80,6%)	6 (9,0%)	7 (10,4%)
МК размер менее 1 см (n=35)	27 (77,1%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)
ДКМ (n=5)	5 (100,0%)	–	–
Итого n=310	205 (66,1%)	51 (16,5%)	54 (17,4%)

Таким образом, у трети детей с КМ процесс дебютировал в возрасте старше 1 года, а у 17,4% – после двух лет.

Средняя арифметическая дебюта у детей с полиППКМ составила 6,4 месяца, у детей с моноППКМ – 5,1 лет. Как видно из Таблицы 25, в 80,6% случаев

мастоцитомы дебютировали в возрасте до года, в 10,4% – появлялись у детей после достижения возраста двух лет. Чтобы дать полную характеристику возраста дебюта при разных клинических формах КМ использовались несколько показателей (Таблица 26), описывающих центральное значение изучаемого признака [30].

Таблица 26 – Показатели дебюта заболевания у детей с разными клиническими формами КМ

Клиническая форма/тип	Мода, Мо	Медиана, Ме [Q₁; Q₃]	Max; min, лет
ПолиППКМ (n=139)	6 мес.	5 мес. [2 мес.; 1 год]	0;4 года
МоноППКМ (n=64)	4,0 года	4 [3;7]	2;16 лет
МК (множественные и размер более 2 см) (n=67)	3 мес.	3 мес. [1 мес.; 8 мес]	0;12 лет
МК размер менее 1 см (n=35)	3 мес.	3 мес. [1 мес.; 1 год]	0; 13 лет
ДКМ (n=5)	0 мес.	—	—

Из Таблиц 25 и 26 видно, что для возраста дебюта при мастоцитозе свойственна значительная вариабельность. Для таких благоприятно протекающих форм как мастоцитома кожи и полиППКМ характерен ранний дебют, для моноППКМ («взрослый» тип мастоцитоза) – поздний дебют с вероятным сохранением высыпаний во взрослом возрасте. Дебют мастоцитомы кожи (особенно множественной) после двух лет с учетом нашего опыта требовал 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 4 лет (число событий с продолжающимся наблюдением $n=15$) с сохранением высыпаний во взрослом возрасте (ОШ=2,10, 95% ДИ: 0,93–3,60, $r=0,610$, $p<0,05$). При расчете оценки риска наступления события (HR) (тяжести течения и риска системности)

показатель возрастает каждые последующие 4 года ($r=0,795$, $p<0,001$). Литературные данные также подтверждают, что позднее начало заболевания в детском возрасте коррелирует с повышенным риском развития СМ [156, 187].

У пациентов с поздним дебютом контроль за уровнями триптазы демонстрировал стабильно повышенные значения (Рисунок 4), что вело к формированию разнообразной картины медиаторных симптомов (флашинг-реакции, боли в животе).



А



Б

Рисунок 4 – Пациентка О., 2019 г.р. Формирование клинической картины полиППКМ как следствие первичного позднего дебюта (в 2 года) изолированной мастоцитомы кожи (размер 3х3,5 см).

А – Мастоцитома на коже боковой поверхности живота.

Б – Вид высыпаний на коже спины. БСТ 21,7 мкг/л.

Анализ причин дебюта мастоцитоза, наследственности оценивался с учетом анамнестических данных, полученных от родителей. Данные о течении гестации, родов и неонатального периода были получены из амбулаторных карт пациентов.

В Таблице 27 отражены особенностиотягощенного акушерского анамнеза (ОАА) у матерей, дети которых наблюдались с разными формами КМ.

Таблица 27 – Частота патологий, диагностированных во время беременности у матерей, у детей которых развился КМ (абсолютные значения, %)

Перечень патологий, входящих в отягощенный акушерский анамнез	Клиническая форма/тип КМ			
	полиППКМ (n=139)	моноППКМ (n=64)	МК (n=102)	ДКМ (n=5)
Анемия (n=56)	25 (18,0%)	1 (1,6%)	28 (27,5%)	2 (40,0%)
Гестоз, угроза прерывания беременности (n=70)	34 (24,5%)	4 (6,3%)	31 (30,4%)	1 (20,0%)
Прием дидрогестерона, прогестерона (n=61)	29 (20,9%)	4 (6,3%)	27 (26,5%)	1 (20,0%)
Гестационный диабет (n=12)	4 (2,9%)	1 (1,6%)	5 (4,9%)	2 (40,0%)
ВСД, артериальная гипертензия (n= 18)	12 (8,6%)	1 (1,6%)	5 (4,9%)	–
Прием препаратов по поводу патологии щитовидной железы (n=4)	2 (1,4%)	1 (1,6%)	1 (0,9%)	–
Многоводие (n=2)	2 (1,4%)	–	–	–
Поражение печени во время беременности (n=2)	2 (1,4%)	–	–	–
Инфекционные болезни (n=37)	23 (16,5%)	4 (6,3%)	8 (7,8%)	2 (40,0%)
Резус конфликт (n=2)	1 (0,7%)	–	1 (0,9%)	–
Тромбофилия (n=5)	3 (2,2%)	1 (1,6%)	1 (0,9%)	–
ЭКО (n=8)	3 (2,2%)	1 (1,6%)	3 (2,9%)	1 (20,0%)
Многоплодная беременность (n=5)	1 (0,7%)	1 (1,6%)	3 (2,9%)	–
Патология в родах (n=24)	12 (8,6%)	3 (4,7%)	8 (7,8%)	1 (20,0%)
Кесарево сечение (n=22)	10 (7,2%)	3 (4,7%)	7 (6,9%)	2 (40,0%)
COVID-19 во время беременности (n=7)	2 (1,4%)	–	5(4,9%)	–
I беременность (n=194)	79 (56,9%)	43 (67,2%)	70 (68,6%)	2 (40,0%)
II беременность (n=78)	42 (30,2%)	14 (21,8%)	20 (19,6%)	2 (40,0%)
III беременность (n=31)	16 (11,5%)	5 (7,8%)	10 (9,8%)	–
IV беременность (n=7)	2 (1,4%)	2 (3,2%)	2 (2,0%)	1 (20,0%)

Большинство детей, независимо от формы КМ, были рождены от первой беременности 194 (62,5%), от второй беременности – 78 (25,2%), от третьей – 31 (10,0%), от четвертой – 7 (2,3%).

Наибольшее значение как триггер развития патологии ТК могут иметь анемия, имевшая место у 56 (18,1%) матерей, гестоз I и II триместра беременности – у 70 (22,6%), указания на прием дидрогестерона и микронизированного прогестерона – у 61 (19,7%), инфекционные болезни и коронавирусная инфекция в процессе гестации – у 44 (14,2%). Следует отметить, что как фактор риска ОАА брался во внимание у 246 детей, у которых процесс дебютировал в течение первого года жизни (клинические формы раннего дебюта КМ: полиППКМ, мастоцитомы кожи и ДКМ).

В Таблице 28 проанализированы предикторы развития КМ в течение первого года жизни.

Таблица 28 – Анализ факторов риска у детей с разными клиническими формами КМ (абсолютные значения, %)

Показатель	Клиническая форма/тип КМ			
	полиППКМ (n=139)	моноППКМ (n=64)	МК (n=102)	ДКМ (n=5)
Искусственное вскармливание	16 (11,5%)	2 (3,2%)	14 (13,7%)	1 (20,0%)
Смешанное вскармливание	13 (9,4%)	3 (4,7%)	8 (7,8%)	2 (40,0%)
Дебют процесса на месте вакцинации	2 (1,4%)	–	3 (2,9%)	–
Новые высыпания на фоне вакцинации	2 (1,4%)	2 (3,2%)	2 (2,0%)	–
Недоношенность	4 (2,9%)	1 (1,6%)	1 (0,9%)	–
Церебральная ишемия	6 (4,4%)	1 (1,6%)	3 (2,9%)	1 (20,0%)
Послеродовая пневмония, ДН, антибиотикотерапия	4 (2,9%)	1 (1,6%)	1 (0,9%)	–
Позднее прорезывание зубов	2 (1,4%)	–	5 (4,9%)	1 (20,0%)
Резкая смена климата, миграция	25 (18,0%)	48 (75,0%)	19 (18,6%)	1 (20,0%)
Курение одного (обоих) родителей	45 (32,4%)	19 (29,7%)	25 (24,5%)	2 (40,0%)

Из Таблицы 28 видно, что наиболее значимыми факторами, играющими роль в развитии форм с ранним дебютом КМ, могут быть искусственное и смешанное вскармливание – у 59 (19,1%), курение родителей – у 91 (29,3%) пациентов.

На резкую смену климата и /или миграцию указывали 93 (30,0%) родителя детей, больных КМ. В данную позицию включались длительные перелеты более 3 часов и чаще, чем 1 раз в год. Анализ данного показателя был включен на основании жалоб родителей на плохую переносимость полетов на самолетах детей с полиППКМ и моноППКМ. После длительных авиаперелетов у детей развивалась длительная слабость, флешинг-реакции, головная боль и другие медиаторные симптомы, с продолжительностью до суток и более.

Оценка ассоциации потенциальных факторов риска с развитием КМ у детей первого года жизни выполнялась с указанием оценки шанса (вероятности) наступления события (ОШ (odds)) и 95% ДИ и коэффициента линейной корреляции Пирсона (Таблица 29).

Таблица 29 – Оценка вероятности развития КМ на первом году жизни на фоне действия анализируемых признаков у детей с клиническими формами КМ с ранним дебютом (абсолютные значения, %)

Признак	Дети с полиППКМ, МК, ДКМ (n=246)	Шанс развития ОШ (odds)	95% ДИ	r (при p<0,05)
Отягощенный акушерский анамнез				
Анемия	55 (22,4%)	3,54	2,11–4,78	0,492
Гестоз, угроза прерывания беременности	66 (26,8%)	2,70	0,49–6,14	0,506
Прием дидрогестерона, прогестерона	57 (23,2%)	3,34	1,91–5,18	0,441
Инфекционные болезни	41 (16,7%)	4,88	0,65–5,29	0,352
Патология в родах	21 (8,5%)	5,66	0,71–7,43	0,212
Кесарево сечение	19 (7,7%)	11,50	0,53–12,16	0,209

Продолжение Таблицы 29

<i>Неонатальные факторы</i>				
Недоношенность	15 (5,8%)	13,28	0,17–14,33	0,097
Искусственное вскармливание	31 (12,6%)	6,69	1,18–3,23	0,303
Смешанное вскармливание	25 (9,4%)	8,09	0,97–9,00	0,209
Церебральная ишемия	15 (5,8%)	13,28	0,17–14,33	0,097
<i>Социально-поведенческие факторы</i>				
Резкая смена климата, миграция	49 (19,9%)	4,00	0,90–4,9	0,404
Курение одного (обоих) родителей	72 (29,3%)	2,33	0,81–2,78	0,534

Таким образом, предикторами (с умеренной корреляционной зависимостью), развития КМ в грудном возрасте являются: анемия, гестоз и угроза прерывания беременности, прием во время беременности препаратов дигидрогестерона (или микронизированного прогестерона), смена климата ($n=49$, $r=0,404$, $p<0,01$), курение родителей ($n=72$, $r=0,534$, $p<0,05$). Слабую корреляционную зависимость продемонстрировали такие факторы риска, как перенесенные инфекционные заболевания в период гестации, искусственное вскармливание. Их следует учитывать в совокупности с более значимыми факторами.

Для оценки риска развития моноППКМ (Таблица 28) во внимание были приняты такие предикторы, как резкая смена климата ($n=48$ (75,0%); ОШ=1,33; 95% ДИ 0,10 - 0,56; $r=0,654$; $p<0,01$) и курение родителей ($n=19$ (29,7%); ОШ=2,33; 95% ДИ 0,71–2,81, $r=0,523$, $p<0,01$), которые продемонстрировали наличие значимой корреляционной связи.

Для оценки факторов риска, влияющих на дебют и прогрессию КМ необходимо также оценить наследственный анамнез и сопутствующую патологию [233, 292]. С этой целью был проведен анализ отягощенной наследственности по мастоцитозу и анализ сопутствующей патологии у родителей с оценкой онкоанамнеза, поскольку исследованиями последних лет показана роль рецептора

с-*KIT* ТК не только в передаче зародышевых мутаций, но и в индукции опухолей кожи и слизистых, включая меланому [233].

Научных исследований, посвященных изучению наследственности при КМ у детей, в настоящее время нет. Есть отрывочные сведения в систематическом обзоре и ряде обзорных статей [80, 187, 216]. По мнению F. Giona (2021) даже при наличии сведений об опубликованных семейных случаях, детский мастоцитоз считается спорадическим заболеванием, а не наследственным [156].

В описании данного раздела исследования мы использовали собственные опубликованные данные в 2024 г. [21].

На отягощенный семейный анамнез по мастоцитозу указали родители 27 (8,7%) детей, из них мальчиков – 14 (4,5%), и девочек – 13 (4,2%) (соотношение 1,07:1). Частота семейных случаев мастоцитоза была достоверно выше при моноППКМ (на наследственность по мастоцитозу указали 11 (17,3%) детей ($p < 0,01$), чем при полиППКМ (6 (43%) и мастоцитоме кожи (10 (9,8%)). Родители пациентов с ДКМ отягощенную наследственность по мастоцитозу отрицали.

Таблица 30 – Распределение частоты случаев семейного мастоцитоза при разных клинических формах кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Диагноз	Отягощенный семейный анамнез			
	Мальчики		Девочки	
	Абс.	%	Абс.	%
полиППКМ (n=139)	4	2,9	2	1,4
моноППКМ (n=64)	4	6,3	7	11,0
МК (n=102)	6	5,9	4	3,9
ДКМ (n=5)	–	–	–	–
Итого (n=310)	14	4,5	13	4,2

Диагноз мастоцитоза у родственников первой линии родства был у 15 (55,6%), родственников второй линии – у 12 (44,4%) детей (Таблица 31). В 3 семьях диагноз мастоцитоз регистрировался в трех поколениях. У 12 (44,4%) пациентов процесс наследовался по мужской линии. В Таблице 30 приведены

данные о выявленных случаях мастоцитоза среди родственников у наблюдаемых нами детей с КМ.

Таблица 31 – Структура болеющих мастоцитозом родственников детей с кожным мастоцитозом (абсолютные значения)

Члены семьи	Диагнозы детей		
	полиППКМ (n=6)	моноППКМ (n=11)	Мастоцитома кожи (n=10)
Отец		2	3
Мать	1		
Брат	3	2	4
Сестра	1	2	2
Двоюродный брат		1	
Двоюродная сестра	1	1	
Дядя		2	1
Тетя	1	1	
Дедушка		1	1
Бабушка	1		1

С учетом полученных данных, можно предположить, что наследственный фактор (отягощенная наследственность по мастоцитозу) играет значимую роль для дебюта моноППКМ (11%, $r=0,689$, $p<0,01$) по сравнению с полиППКМ ($\chi^2=23,209$, $p<0,01$, ОШ =3,37, 95% ДИ 0,94–5,81).

При обобщении данных о сопутствующей патологии у родственников детей, страдающих КМ, были выделены несколько направлений. Отдельно были проанализированы данные об аллергической предрасположенности, отдельно – онкоanamнез, а также обобщены другие патологии (аутоиммунная, множественные меланоцитарные образования, болезнь Альцгеймера). Данное разделение было связано с доказанной ролью ТК в патогенезе данных заболеваний [200, 202, 215]. Есть сообщения о мастоцитозе у детей в сочетании с туберозным склерозом и ЖКСО, обусловленными мутациями зародышевой линии или соматическими мутациями гена *c-KIT* [104].

Таблица 32 – Частота онкологической патологии у близких родственников детей с разными формами кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Перечень патологий	Клиническая форма/тип КМ			
	полиППКМ (n=139)	моноППКМ (n=64)	МК (n=102)	ДКМ (n=5)
Меланома	1	2	—	
ББК	1	2	—	
Саркомы	1	2	1	
Миелолейкозы	1	1		
Злокачественные новообразования кишечника	—	2	1	
Злокачественные новообразования печени	—	—	1	
Злокачественные новообразования поджелудочной железы	—	1	—	
Злокачественные новообразования легких	—	3	2	
Злокачественные новообразования гортани	—	1	1	
Злокачественные новообразования яичников, матки	1	3	1	
Злокачественные новообразования молочной железы	1	4	1	
Злокачественные новообразования простаты	—	2	1	
Лимфомы	—	1	1	
Всего n=32	6 (4,3%)	24 (37,5%)	10 (9,8%)	—

На семейный онкоанамнез указали 32 (10,3%) родителей, при этом половина отягощенного анамнеза приходится на пациентов с моноППКМ (Таблица 32). У детей с моноППКМ отягощенный онкоанамнез имел место у каждого третьего ребенка (37,5%). На большое количество невусов у близких родственников (отца, матери, бабушки) указывали 7 (10,9 %) родителей детей с моноППКМ.

Указание на наличие аллергической патологии у родителей было у 86 (27,7%) детей. У 83 (96,5%) обследованных детей были указания на отягощенный аллергический анамнез у родственников первой линии родства. У 3 (3,5%) аллергические заболевания были у родственников второй линии родства (Таблица 33).

Таблица 33 – Частота аллергической патологии у близких родственников детей с разными формами кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Перечень патологий	Клиническая форма/тип КМ			
	полиППКМ (n=139)	моноППКМ (n=64)	МК (n=102)	ДКМ (n=5)
Аллергический ринит	10	2	11	1
Атопический дерматит	5	1	10	—
Хроническая крапивница	3	1	2	—
Бронхиальная астма	2	2	6	—
Экзема	3	2	6	1
Инсектная аллергия на укусы перепончатокрылых	2	—	—	—
Лекарственная аллергия	—	—	2	—
Пищевая аллергия	2	—	2	—
Контактный аллергический дерматит	1	2	4	—
Физическая крапивница	—	—	1	—
Ангионевротический отек	—	—	2	—
Всего n=86	28 (20,1%)	10 (15,6%)	46 (45,1%)	2 (40,0%)

Частота аутоиммунной патологии отражена в Таблице 34.

Таблица 34 – Частота аутоиммунной патологии у близких родственников детей с разными формами кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Перечень патологий	Клиническая форма/тип КМ			
	полиППКМ (n=139)	моноППКМ (n=64)	МК (n=102)	ДКМ (n=5)
Псориаз	2	2	5	–
Витилиго	1	1	2	–
Аутоиммунный тиреоидит	4	2	2	1
СКВ	–	–	1	–
Сахарный диабет	–	3	–	1
Ангиит	–	–	1	–
Болезнь Альцгеймера	–	1	1	–
Ревматоидный артрит	1	2	–	–
Красный плоский лишай	–	–	1	–
Всего n=34	8 (5,8%)	11 (17,1%)	13 (12,7%)	2 (40,0%)

Таким образом, у детей с моноППКМ (n=24 (37,5%) отягощенный семейный онкоанамнез и по аутоиммунным заболеваниям (n=11 (17,1%) могут служить значимым фактором риска ($r=0,427$, $p<0,05$), влияющим на развитие клональных ТК; частоту случаев данных заболеваний у родственников детей с моноППКМ достоверно выше, чем у детей с полиППКМ ($\chi^2=36,41$, $p<0,05$, ОШ= 3,05, 95% ДИ: 0,81–4,8).

В то же время у детей с моноППКМ (n=10 (15,6%) роль аллергической патологии у близких родственников не являлась значимой ($\chi^2=10,65$, $p=0,345$) по сравнению с выборкой детей с полиППКМ.

Отягощенный семейный аллергоанамнез явился фактором риска для клинических форм с ранним дебютом (n=76 (30,9%)) – полиППКМ, ДКМ и мастоцитом ($r=0,418$, $p<0,01$, ОШ = 3,49, 95% ДИ: 2,18–5,23).

Характеристика высыпаний на коже при различных формах и типах КМ отражена во многих зарубежных и отечественных публикациях [25, 28, 41, 47, 54, 80, 85, 94, 100, 103, 104, 106, 107].

Одной из задач данного исследования являлось проведение анализа клинических проявлений с целью прогностической оценки течения процесса.

3.2.1. Феномен Дарье–Унны

Феномен Дарье–Унны, патогномоничный для КМ, представляет собой реакцию в виде волдыря и покраснения, которая возникает в течение нескольких минут после поглаживания шпателем (с умеренным давлением) высыпного элемента примерно 5 раз [106, 107].

Выраженность феномена может различаться при оценке тяжести клинической картины различных форм и типов КМ, а также быть более объективной при дерматоскопическом исследовании. Данный аспект был обсужден в наших публикациях [9, 10, 32], где нами было предложено выделить 4 степени выраженности феномена:

- 0 степень – отрицательный феномен;
- 1 степень – слабоположительный феномен (гиперемия);
- 2 степень – положительный феномен (формирование зудящего волдыря);
- 3 степень – резко-положительный феномен (с формированием пузыря).

3.2.2. Мастоцитома кожи

Мастоцитома кожи (МК) – одна из самых частых клинических форм с одной стороны, требующая сложной дифференциальной диагностики – с другой стороны [20, 24, 36].

В процессе наблюдения за данными пациентами было принято решение выделить две группы МК, отличающиеся по размеру, выраженности медиаторных симптомов, лабораторным показателям триптазы и скорости регресса. К первой группе (n=35) были отнесены «малые» МК диаметром не более 1 см. Ко второй группе (n=67) – «большие» МК (Рисунок 5 А, Б) были отнесены изолированные МК диаметром от 2 см и более (n=50) и множественные МК (n=17).

Таблица 35 – Частота медиаторных симптомов и коморбидной патологии у пациентов с мастоцитомами кожи (абсолютные значения, %)

Симптом	МК «малая» (n=35)	МК «большая» (n=50)	Множественные МК (n=17)
Медиаторные симптомы			
Феномен Дарье-Унны	1–2 степень	2–3 степень	2 степень
Кожный зуд	5 (14,3%)	37 (74,0%)	1 (64,7%)
Спонтанная крапивница	–	1 (2,0%)	1 (5,9%)
Флашинг-реакции	2 (5,7%)	8 (16,0%)	2 (11,8%)
Сухость кожи	4 (11,4%)	6 (12,0%)	5 (29,4%)
Желудочно-кишечные медиаторные симптомы	3 (8,5%)	3 (6,0%)	1 (5,9%)
Неврологические медиаторные симптомы	–	2 (4,0%)	1 (5,9%)
Боли в суставах	–	–	1 (5,9%)
Анафилаксия	–	1 (2,0%)	
Коморбидная патология			
Гемангиома	3 (8,5%)	3 (6,0%)	2 (11,8%)
Переломы		1 (2,0%)	1 (5,9%)
Органомегалия (гепатомегалия, спленомегалия)	–	3 (6,0%)	1 (5,9%)
Мезентериальная лимфаденопатия	–	–	1 (5,9%)

Согласно данным Таблицы 35 частота симптомов, связанных с дегрануляцией ТК, выше в группах «больших» и множественных МК по сравнению с группой «малых» МК ($df=2$, $\chi^2=6,002$, $p=0,032$).



А

Б

Рисунок 5 – Разнообразие клинических проявлений мастоцитомы кожи.

А – образование пузырей на поверхности нодулярного очага «большой» мастоцитомы у ребенка 1,5 лет.

Б – феномен Дарье-Унны (2 степень) при раздражении множественных мастоцитом у ребенка 6 лет

Средний уровень триптазы в группе множественных МК составил 7,01 мкг/л, Ме 5,2 [5,11;10,9] мкг/л. Кожные медиаторные симптомы наблюдались у 16 (94,1%) из 17 пациентов с множественными МК по сравнению с 7 (%) из 35 пациентов с «малыми» МК ($\chi^2= 4,023$, $p < 0,05$).

Анализ исходов клинических форм КМ с ранним дебютом (до 2 лет) проводился на основании длительного проспективного наблюдения за пациентами

и учета числа случаев снятия с диспансерного наблюдения данных пациентов в филиалах ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии».

Таблица 36 – Анализ исходов случаев мастоцитомы кожи и полиморфного типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза за период 2017–2024 гг.

Клинические формы	Время наблюдения при раннем дебюте	Время наблюдения при позднем дебюте	Эволюция в ППКМ (абс, %)
МК «малая» (n=12) на фоне терапии	7,0±2,0 лет	8,0 лет	—
МК «малая» (n=5) без терапии	12,0±4,0 лет	—	—
МК «большая» (n=3) на фоне терапии	7,5 лет	9,0 лет	—
Множественные МК (n=17) период наблюдения с 2017 г.	15,0 ± 2,0 лет**	2±1,5 года*	6 (35,3%)
полиППКМ (n=10)	16,0±6,0 лет	-	-

* Время от начала наблюдения до трансформации процесса в ППКМ

** Возраст пациента (14 лет) во время снятия с диспансерного учета в 2024 г.

В Таблице 36 учитывались данные пациентов, диспансерное наблюдение за которыми не прерывалось до полного регресса элементов.

Таким образом, медианное время полного регресса элементов МК, независимо от формы, составляло 9,0 [7,0; 12] лет (диапазон 5–17 лет). Сроки регресса элементов 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 Me 15 [10, 17] лет с диапазоном (10–22 года).



А



Б

Рисунок 6 – Динамика постепенного регресса «большой» мастоцитомы у девочки, 2019 г.р.

А – возраст 3 года (март 2022 г.). Элемент до начала терапии.

Б – возраст 5 лет (ноябрь 2024 г.). Элемент на фоне терапии топическими ингибиторами кальциневрина. БСТ 5,7 мкг/л, в ОАК – абсолютная и относительная (8,0%) эозинофилия

Скорость регресса «больших» мастоцитом медленная. На Рисунке 6 представлена динамика процесса в течение 3 лет на фоне длительной топической терапии и курсовой системной терапии кетотифеном по поводу флашинг-реакций. Феномен Дарье на протяжении 3 лет сохраняется положительным (динамика с 2 степени на 1 степень выраженности).

Таким образом, особенностью современного течения МК являются тенденции к формированию очагов крупных размеров, множественных мастоцитом, наличие не только кожных симптомов дегрануляции ТК, но и системных (ЖКМС, неврологических), органомегалия. Размер мастоцитомы более 2 см («большая» МК) является фактором риска более тяжелого течения процесса

по сравнению с «малой» мастоцитомой (ОШ = 3,27, 95% ДИ: 0,97–5,02, $r=0,536$, $p<0,05$). Множественные МК с медиаторными симптомами, уровнем триптазы выше 5,0 мкг/л, лимфаденопатией и органомегалией достоверно отличались более тяжелым течением по сравнению с изолированными мастоцитомами ($\chi^2=27,59$, $p<0,05$). Таким образом, множественные МК являются предикторами более тяжелого течения процесса и риска перехода процесса в ППКМ: шанс наступления для данного события составил ОШ (odds)= 1,77; 95%; 95% ДИ: 0,59–2,06; $p<0,05$).

3.2.3. Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз

В современной классификации ППКМ выделяют 2 типа (варианта): полиморфный (полиППКМ) и мономорфный (моноППКМ). На Рисунках 7 и 8 приведены клинические примеры высыпаний при разных типах ППКМ.



А



Б

Рисунок 7 – Полиморфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза:
 А – высыпания на коже лица, туловища и верхних конечностей у ребенка 5 лет;
 Б – положительный феномен Дарье (2 степень) с формированием волдыря,
 SCORMA=27 баллов

**А****Б**

Рисунок 8 – Высыпания на коже спины при различных типах пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза: А – переменные по размеру и очертаниям пятна и папулы при полиморфном типе; Б – мелкие, одинакового размера высыпания у пациента с мономорфным типом

Анализ частоты медиаторных симптомов, которые регистрировались у детей с разными клиническими формами КМ, отражены в Таблице 37.

Таблица 37 – Частота развития медиаторных симптомов у детей с поли- и мономорфными типами пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и диффузным кожным мастоцитозом (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%
Ангioneвротический отек приобретенный (ПАО)	2 (10,8%)	—	—	—

Продолжение Таблицы 37

<i>Системные медиаторные симптомы</i>				
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

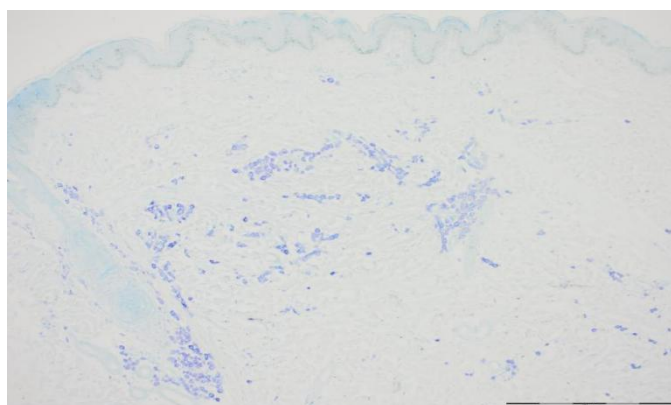
Из Таблицы 36 видно, что феномен Дарье определялся у 90,6% детей с полиППКМ, что закономерно можно объяснить более поверхностным расположением ТК-инфильтрата при данном клиническом типе. При визуальной оценке феномена у больных с моноППКМ можно наблюдать его отсутствие почти у 30% пациентов.

На Рисунке 9 представлена фотография высыпаний при КМ с отрицательным феноменом Дарье, потребовавший гистологического подтверждения диагноза. При дерматоскопическом исследовании феномен Дарье носил сомнительный характер.

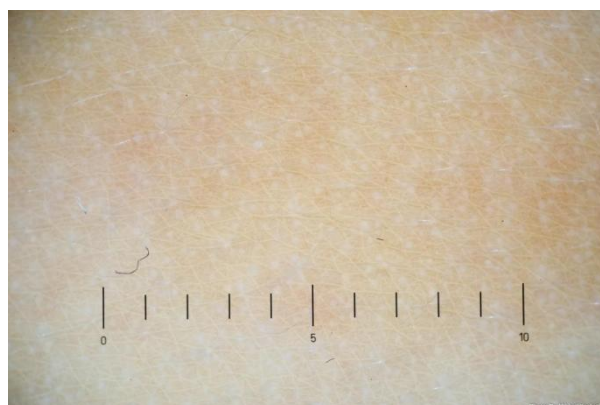


Рисунок 9 – Высыпания на коже груди и живота у пациента в возрасте 3,5 года

Отрицательный феномен наблюдается при характерной гистологической картине для мастоцитоза с умеренным лимфомоноцитарным инфильтратом и слабовыраженным периваскулярным ТК-инфильтратом. Очевидно, что интерстициально расположенные ТК в глубоких слоях дермы способствуют развитию слабовыраженного или отрицательного феномена Дарье (Рисунок 10А).



А



Б

Рисунок 10 – Результаты патоморфологического и дерматоскопического исследования пациента 3,5 г.: А – гистологическая картина очага с отрицательным феноменом Дарье (окраска толуидиновым синим, 24х200); Б – дерматоскопическая картина очага с отсутствием сосудистого паттерна

Распределение по степеням выраженности феномена Дарье у больных ППКМ отражено в Таблице 38.

Таблица 38 – Выраженность феномена Дарье у детей с разными типами пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Тип ППКМ	Резко «+» (с формированием пузыря)	«+» (формирование зудящего волдыря)	Слабо «+» (гиперемия)	«-»
Полиморфный тип (n=139)	6 (4,3%)	115 (82,7%)	5 (3,6%)	13 (9,4%)
Мономорфный тип (n=64)	-	18 (28,1%)	25 (39,1%)	21 (32,8%)
Итого (n=203)	6 (2,9%)	133 (65,6%)	30 (14,8%)	34 (16,7%)

3.2.4. Флашинг-реакции

Флашинг-реакции (син. приливы) наблюдались при всех клинических формах и типах КМ. Частота флашинг-реакций в целом по выборке составила 17,7% (Таблица 39). Частота выявления при полиППКМ составила 15,8%, при моноППКМ – 25,0% ($p < 0,05$). У всех детей с флашингами был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки ТК) вне эпизода прилива. Результаты оценивались исходя из значений, установленных в результате исследований уровней триптазы у детей и взрослых. Диапазон от 0 до 5,0 мкг/л соответствует нормальному значению триптазы в общей популяции [13, 37, 57]. Уровень триптазы до 11,0 мкг/л принят как нормальное лабораторное значение в Российской Федерации [37]. Уровень триптазы, превышающий значение 20 мкг/л, согласно критериям ВОЗ, расценивается как вторичный признак СМ [179, 294].

Таблица 39 – 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%)

В группе детей с ДКМ медианное значение триптазы составило 8,11 [5,0; 13,9] мкг/л, минимальное значение – 5,0 мкг/л, максимальное – 39,9 мкг/л. В группе детей с МК срединное значение триптазы составило 11,45 [5,1; 16,8] мкг/л, амплитуда ряда составила 5,1–20,5 мкг/л. У детей с моноППКМ срединное значение триптазы составило 9,4 [5,6; 14,2] мкг/л, минимальное значение – 2,84 мкг/л, максимальное – 56,7 мкг/л. Флашинги наиболее часто регистрировались у пациентов с полиППКМ – в 22 (40,0%) случаев. Медианное значение триптазы

составило 6,2 [4,92; 10,1] мкг/л, амплитуда ряда составила 3,2–27,6 мкг/л. Результаты исследования продемонстрировали значительную вариабельность содержания триптазы в сыворотке крови.

Уровень триптазы более 15 мкг/л определялся у 11 (20,0%) детей с приливами, выше 11,0 мкг/л – у 19 (34,5%). Концентрация триптазы выше 8,0 мкг/л регистрировалась у 23 (41,8%) пациентов [57].

Продолжительность приливов у пациентов составляла от 10 минут до нескольких часов. Кратковременные (около 10 минут) спонтанные эпизодические приливы были отмечены у 5 (9,0%) пациентов. У большинства пациентов (62,5%) продолжительность приливов составляла 30–40 минут. В этих случаях причинами являлись физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, воздействие температурного фактора (как высокой, так и низкой температуры окружающей среды).



А



Б

Рисунок 11 – Спонтанные приливы у пациентов с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом: А. Флашинг-реакция у пациентки с мономорфным типом (мутация *c-KIT*⁺), REMA <2; Б – пациентка с полиморфным типом и рецидивирующими флашинг-реакциями, SCORMA= 23 баллов

У детей с ДКМ и полиППКМ с тенденцией к развитию пузырей продолжительность флашинг-реакций варьировала от 30 минут до нескольких часов с развитием последующей астении (сонливости, мышечной слабости, вялости, апатии, гипотензии), продолжающейся до суток. Продолжительность приливов от 2 до 6 часов отмечали родители 7 (12,7%) пациентов. У пациентов с мастоцитомами в половине случаев фиксировались спонтанные приливы. Также родители пациентов с мастоцитомой указывали на возможность развития флашинга после случайного раздражения мастоцитомы, повышения температуры тела более $38,0^{\circ}\text{C}$, после укусов двукрылых насекомых [57].

Сочетание приливов с ЖКМС (диарея, схваткообразные боли в животе, рвота) было зафиксировано у 12 (21,8%) пациентов. Флашинг-реакции с развитием обмороков диагностированы у 4 (7,3%) пациентов с повышенным уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л. Между уровнем триптазы и тяжестью приливов была выявлена прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена $r_s=0,525$, $p<0,05$, положительная связь).

У пациентов с ППКМ с флашингами были проанализированы уровни хемокина Eotaxin/CCL11 (Рисунок 12).

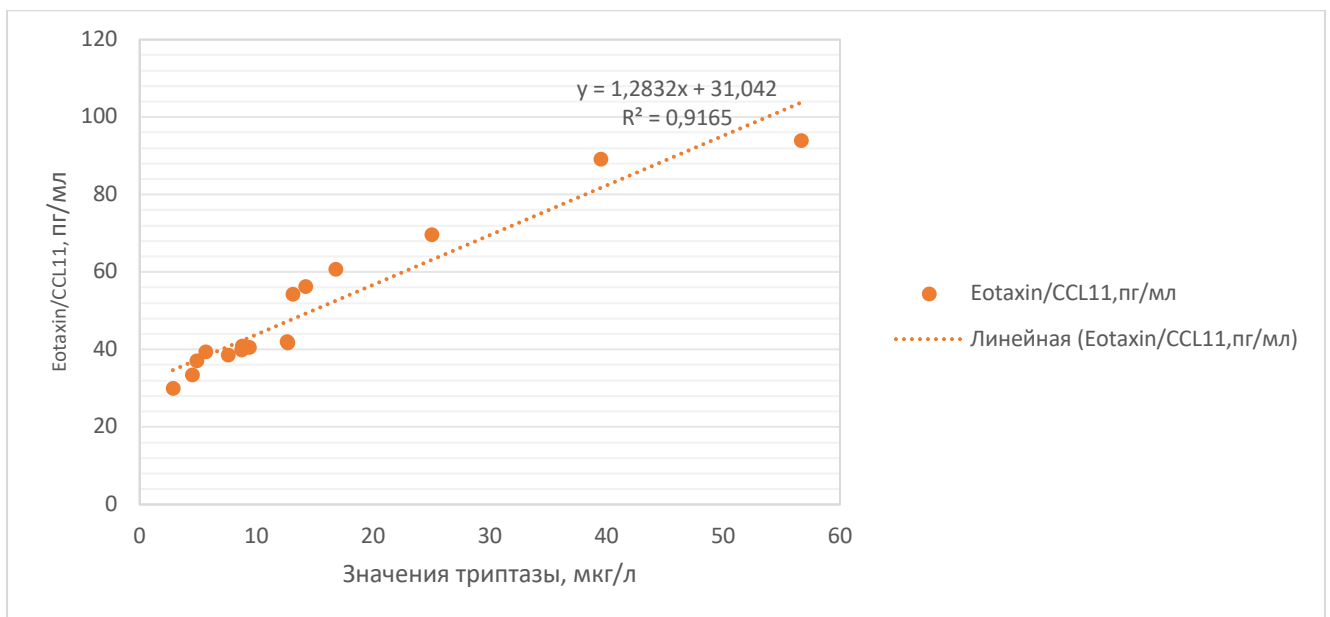


Рисунок 12 – Корреляционная связь между значениями сывороточной триптазы и Eotaxin/CCL11 у больных с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза с флашинг-реакциями

Данный хемокин синтезируется рядом иммунных клеток соединительной ткани (фибробласты, макрофаги, лимфоциты), эозинофилами. Eotaxin/CCL11 стимулирует хемотаксис базофилов, лимфоцитов, эозинофилов, фибро- и ангиогенез и, что важно, активирует ТК, инициируя их дегрануляцию.

В контрольной группе концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у детей составляла 37,32 [21,05; 43,65] пг/мл.

Медианное значение хемокина Eotaxin/CCL11 в выборке моноППКМ составило 42,30 [29,98; 68,1] пг/мл. Значение Eotaxin/CCL11 при моноППКМ превышало значение в контрольной группе в 1,3 раза. Выявлена прямая линейная сильная корреляционная связь между уровнем триптазы и Eotaxin/CCL11 у больных моноППКМ с флашинг-реакциями ($n=16$, $rs=0,917$, $p<0,01$).

У пациентов с полиППКМ значения Eotaxin/CCL11 имели большую вариабельность (Рисунок 13). Среднее значение хемокина Eotaxin/CCL11 в выборке полиППКМ составило 44,47 пг/мл, Ме 46,48 [38,05; 56,32] пг/мл. Значение Eotaxin/CCL11 при полиППКМ превышало значение в контрольной группе в 1,2 раза. Выявлена слабая прямая корреляционная связь между уровнем триптазы и Eotaxin/CCL11 у больных полиППКМ с флашинг-реакциями ($n=22$, $rs=0,153$, $p<0,05$).

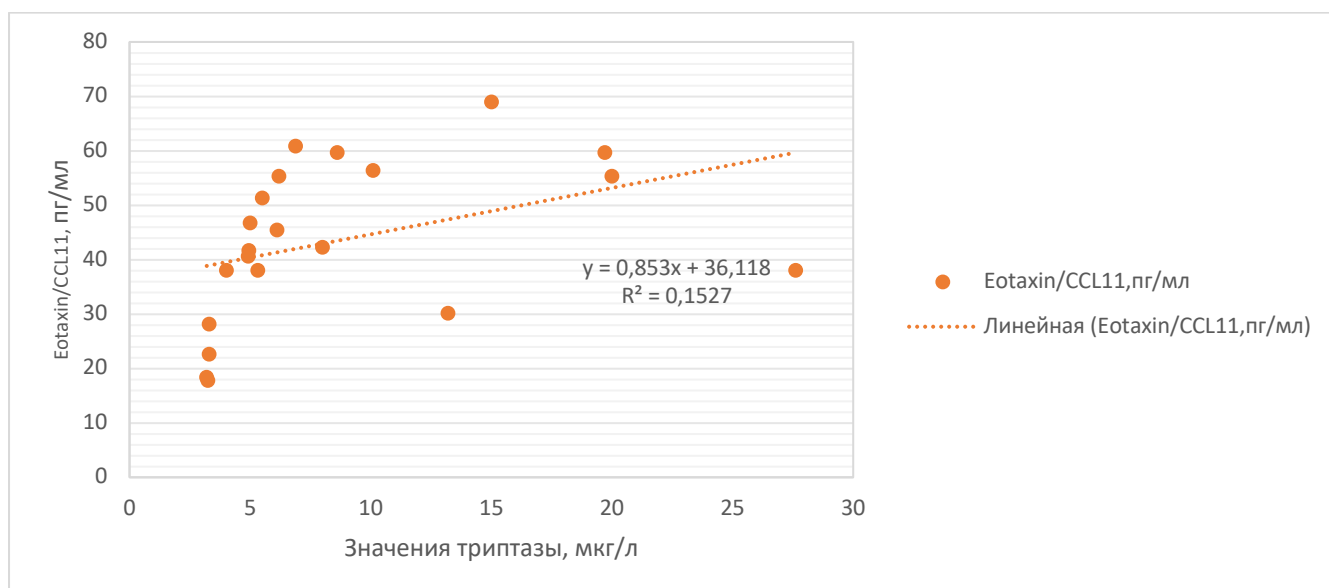


Рисунок 13 – Распределение значений сывороточной триптазы и Eotaxin/CCL11 у больных полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза с флашинг-реакциями

3.2.5. Желудочно-кишечные медиаторные симптомы

В процессе наблюдения у 72 (23,2%) из 310 пациентов были выявлены ЖКМС (Таблица 39). У 27 (8,7%) детей отмечался только один симптом, сочетание симптомов у – 45 (14,5%) детей. У всех 5 пациентов с ДКМ. У 7 (6,9 %) из 102 детей с МК также регистрировались ЖКМС. На наличие медиаторных симптомов ЖКМС указали 60 (19,4%) больных ППКМ (Таблица 40).

Таблица 40 – Структура желудочно-кишечных медиаторных симптомов у детей (n=72) с мастоцитозом (абсолютные значения, %)

Медиаторные симптомы	Частота	
	Абс.	%
Боли и спазмы в животе	32	44,4
Вздутие живота (метеоризм)	13	18,1
Диарея	20	27,8
Запоры	10	13,9
Изжога	6	8,3
Тошнота, рвота	3	4,2
Гемоколит	2	2,8

При дополнительном инструментальном обследовании детей (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) оценивались частота органомегалии (гепатомегалия, спленомегалия) и реакция мезентериальных лимфатических узлов (мезентериальный лимфаденит, мезаденит). При оценке размера лимфоузлов учитывались особенности нормальных возрастных значений у детей [52].

При сравнительном анализе в группах детей (с медиаторными ЖКМС и без) различия в числе выявленных случаев органомегалии и мезаденита (Таблица 41) статистически достоверны ($n' = 3$, $\chi^2 = 16,27$, $p < 0,001$).

Таблица 41 – Частота выявления органомегалии и мезентериального лимфаденита у детей с медиаторными симптомами и без них (абсолютные значения, %)

УЗИ-признаки увеличения органов брюшной полости	Пациенты с ЖКМС n=72		Пациенты без ЖКМС n=238		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Гепатомегалия	14	19,4	3	1,3	<0,001
Спленомегалия	6	8,3	2	0,8	<0,05
Гепатоспленомегалия	4	5,5	–	–	–
Мезаденит	24	33,3	7	2,9	<0,05

У всех детей с ЖКМС был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки тучных клеток) вне эпизодов ЖКМС. Полученные данные оценивались исходя из нормальных значений (от 0 до 5,0 мкг/л), установленных в результате международных исследований диапазона уровней триптазы у детей и взрослых [270].

Уровень триптазы в крови у половины пациентов с ЖКС находился в пределах от 3,7 до 13,1 мкг/л при медиане (Me) равной 5,1 и амплитуде ряда 1,91–50,0 мкг/л.

Анализ частоты выявления болей и спазмов в животе как проявления желудочно-кишечных медиаторных симптомов отражен в Таблице 42. 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 16 (50,0%) детей с разными клиническими формами КМ. Тяжелые симптомы регистрировались, преимущественно, у пациентов с высокой плотностью кожных

высыпаний при полиППКМ и ДКМ. Продолжительность эпизодов составляла несколько часов и дольше в зависимости от интенсивности дегрануляции ТК.

Таблица 42 – Зависимость выраженности симптома болей в животе от уровня сывороточной триптазы у детей

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

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

3.2.6. Органомегалия и мезаденит

Увеличение печени, селезенки и мезентериальных лимфатических узлов (мезаденит) диагностировались при ультразвуковом исследовании. Органомегалия была выявлена у 29 (9,4%) детей, мезаденит – у 31 (10,0%) ребенка.

Распределение пациентов по клиническим формам и типам отражено в Таблице 43.

Таблица 43 – Распределение детей с органомегалией и мезадениом по клиническим формам (абсолютные значения)

Клиническая форма/тип	Гепатомегалия	Спленомегалия	Гепатоспленомегалия	Мезадениом
полиППКМ	4	1	2	8
моноППКМ	8	4	1	13
МК	2	2	1	7
ДКМ	3	2	–	5
Всего	17	8	4	31

Органомегалия и мезадениом диагностировалась у 13 (20,3%) пациентов с моноППКМ, т.е. у каждого пятого пациента с мономорфным типом. Увеличение печени и селезенки наблюдалось у 7 (5,0%), мезадениом – у 8 (5,8%) детей с полиППКМ. Среди пациентов с мастоцитомами органомегалия наблюдалась у 5 (4,9%), мезадениом – у 7 (6,9%) детей. Из 5 пациентов с ДКМ органомегалия наблюдалась у 5 (100,0%), мезадениом – у 5 (100,0%).

По данным P. Valent (2020) и A. Tobío et al. (2020) органомегалия при мастоцитозе у взрослых была ассоциирована с повышением значения IL-6 [235, 311]. В обзоре E. Woźniak et al. (2023) наибольшую роль в развитии клинических проявлений у детей отводят IL-8, IL-6 и хемокиновому лиганду MCP-1(CCL2) [292]. Повышение активности CCL2/хемокинового рецептора приводит к экспрессии фермента трансглутаминазы 2 (TG2), который в свою очередь инициирует миграцию ТК в кожу и костный мозг с последующей дегрануляцией воспалительных цитокинов, гистамина и лейкотриенов (LTC4) [292].

Анализ значений триптазы у пациентов с моноППКМ и органомегалией продемонстрировал высокие уровни фермента: медиана Me 12,0 [8,79; 30,0] мкг/л. Корреляция значений триптазы и концентраций хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови у пациентов с моноППКМ проводилась с помощью регрессионного анализа и продемонстрирована на Рисунке 14.

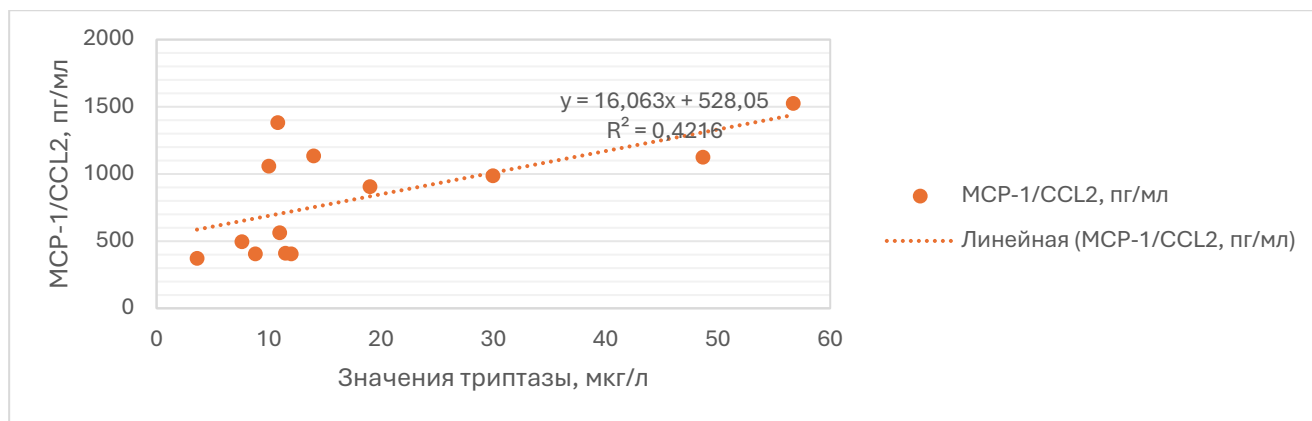


Рисунок 14 – Корреляция значений триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) у больных с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

Среднее значение хемокина MCP-1(CCL2) в данной выборке составило 819,7 пг/мл. Медианное значение составило Me 864,0 [411,0; 1137,5] пг/мл. На Рисунке 14 видно, что между значениями триптазы выше 11,0 мкг/л и концентрациями хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови имеется умеренная корреляционная зависимость, что характерно для пациентов со «взрослым» типом ППКМ с органомегалией; коэффициент корреляции рангов Спирмена составил $r_s=0,576$, $p<0,05$, подтверждая высокую активность клональных ТК при данном типе КМ.

Также у больных моноППКМ с органомегалией были проанализированы уровни IL-6. За референсные значения IL-6 принимали значения 0–7,0 пг/мл.

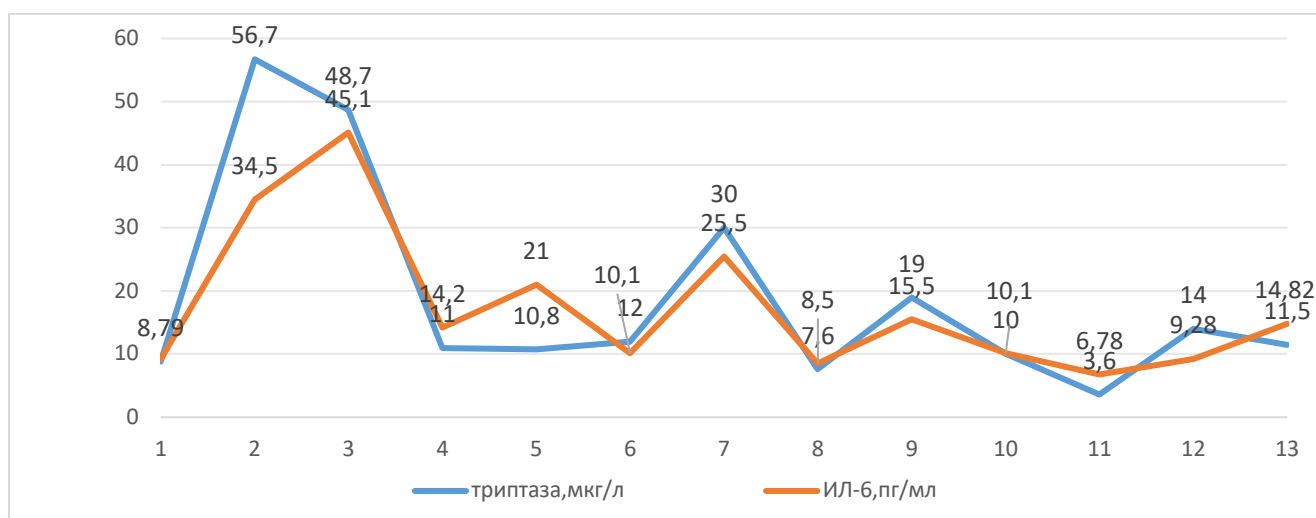


Рисунок 15 – Распределение значений триптазы и IL-6 у 13 больных мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

Среднее значение концентрации IL-6 в сыворотке крови у пациентов с моноППКМ 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 (Рисунок 15). На Рисунке 16 отражены корреляционные связи между значениями IL-6 и триптазы.

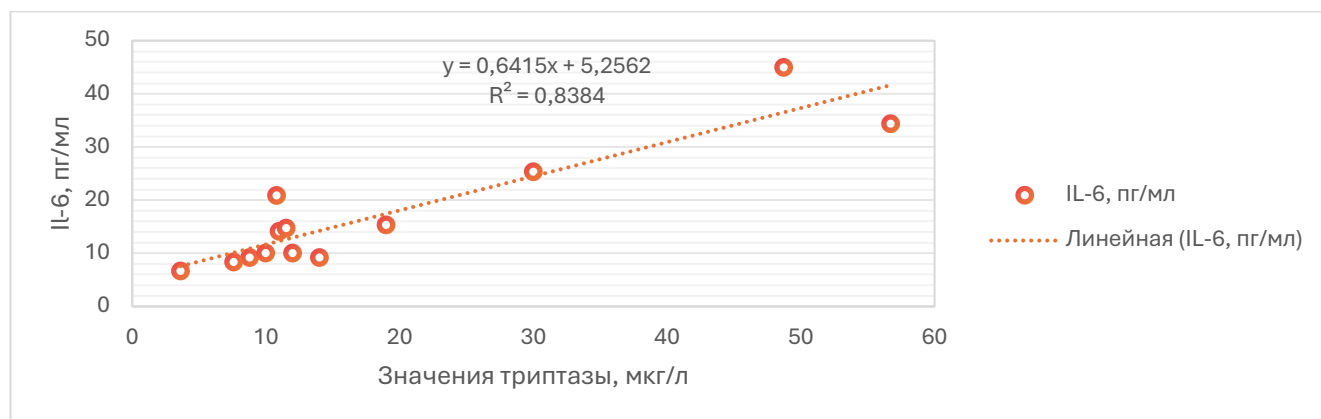


Рисунок 16 – Корреляционная связь значений триптазы и концентрацией IL-6 у 13 больных мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

Таким образом, у больных моноППКМ была продемонстрирована сильная корреляционная связь между концентрацией интерлейкина IL-6 и БСТ ($r_s=0,938$, $p<0,01$).

На Рисунке 17 представлены значения триптазы и MCP-1(CCL2) больных полиППКМ и органомегалией.

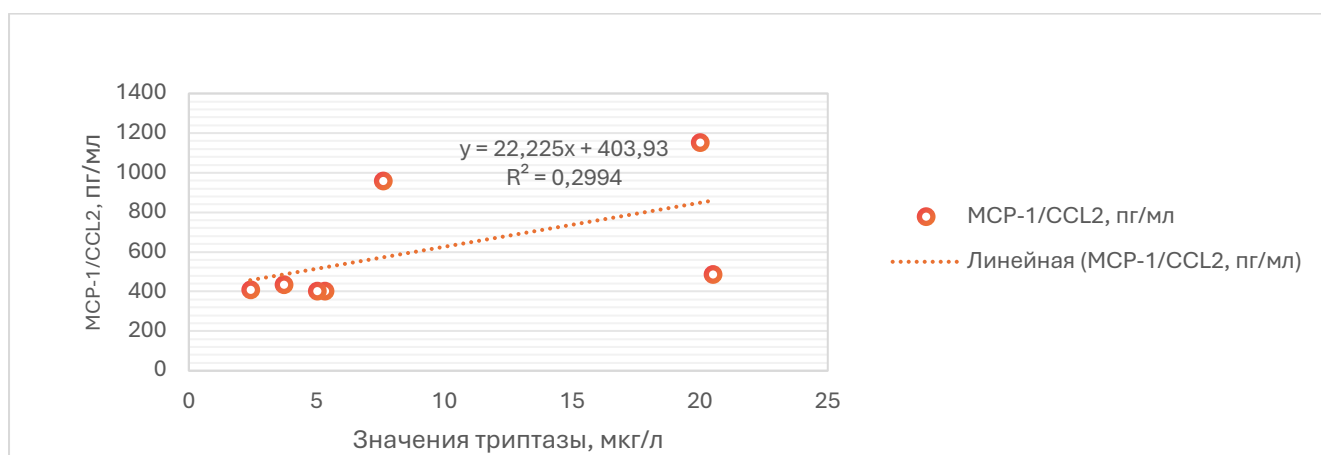


Рисунок 17 – Корреляция значений триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) у 7 больных полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

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 МСР-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 триптазы и хемокина МСР-1(CCL2) в выборке полиППКМ выражена слабо ($n=7$, $r_s=0,317$, $p > 0,05$).



Рисунок 18 – Корреляция значений триптазы и IL-6 в сыворотке крови у больных полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

Уровни триптазы, концентраций хемокина МСР-1(CCL2) и IL-6 были достоверно выше у пациентов со «взрослым» типом ППКМ с органомегалией, чем у пациентов с полиППКМ ($\chi^2=3,956$, $p < 0,05$). 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 – рассматривать как предиктор развития системности процесса (ОШ=2,04, 95% ДИ:1,72– 2,54, $p < 0,001$).

Медианное значение IL-6 в выборке пациентов с полиППКМ составило 2,5 [0; 6,9] пг/мл, что значимо ниже, чем в выборке пациентов с моноППКМ ($\chi^2 = 6,745$, $p < 0,01$). На Рисунке 18 продемонстрирована сильная корреляционная

связь между концентрацией интерлейкина-6 и БСТ в выборке больных полиППКМ с органомегалией ($n=7$, $r_s=0,947$, $p<0,01$)

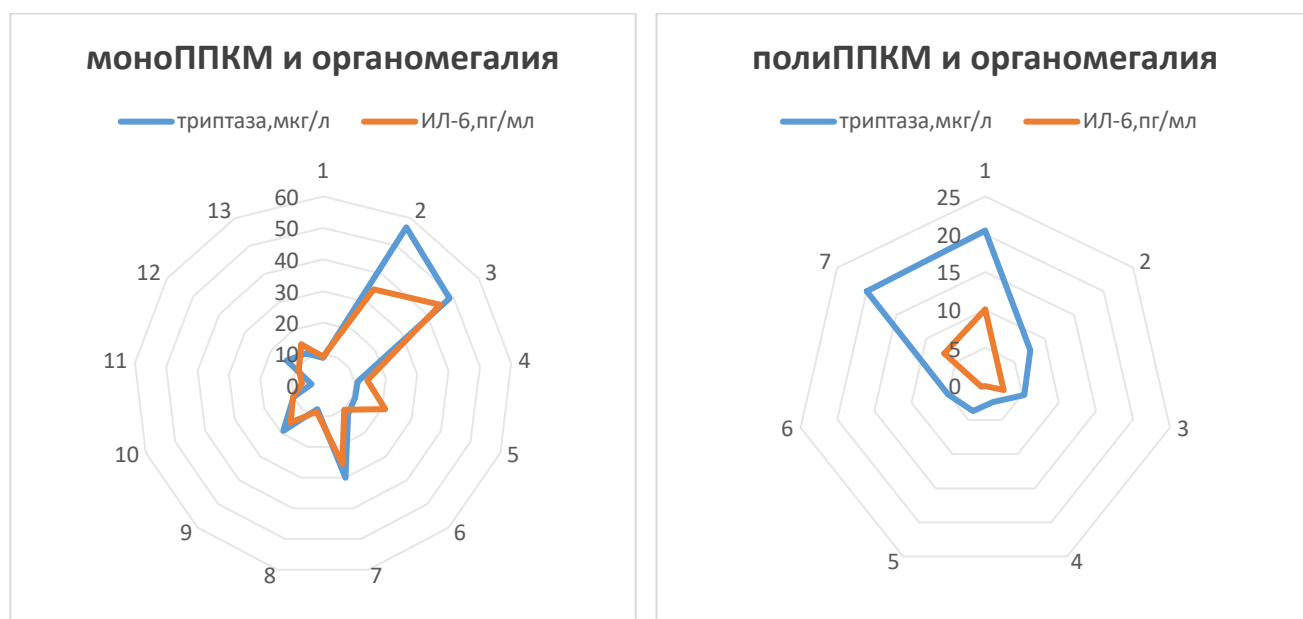


Рисунок 19 – Сравнительные значения триптазы и IL--6 у больных моно- и полиморфным типами пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и органомегалией

На рисунке 19 продемонстрировано, что 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 – рассматривать как предиктор развития системности процесса (ОШ=2,04, 95% ДИ:1,72– 2,54, $p<0,001$).

Повышенное значение хемокина MCP-1(CCL2) в изученных выборках больных полиППКМ и моноППКМ, может служить индикатором дисбаланса концентраций хемокинов в сыворотке крови и наличием воспалительного процесса в коже, связанных с активацией и дегрануляцией ТК.

3.2.7. Кровотечения у детей с кожным мастоцитозом

К сожалению, единичные исследования по данной проблеме касались только взрослых с СМ [64]. Высказываются предположения, что при КМ могут развиваться приобретенные нарушения свертываемости крови, особенно во время активации и дегрануляции ТК [64, 264].

В процессе настоящего исследования были проанализированы клинические и лабораторные данные 10 (3,2%) детей (из общей выборки 310) с жалобами и указаниями на кровотечения в анамнезе (носовые кровотечения, гемоколит и гематурию).

У всех 10 пациентов были диагностированы аллергические заболевания (аллергический ринит – у 4, атопический дерматит – у 3 пациентов, экзема – у 1, у 1 – пищевая аллергия, гиперергическая реакция на укусы насекомых; у пациента с ДКМ были зафиксированы эпизоды анафилаксии). Флашинги, кожный зуд были у 4 пациентов. Гепатомегалия диагностирована у одного пациента с моноППКМ.

Таблица 44 – Распределение пациентов с кровотечениями с учетом клинических форм и лабораторных показателей

Клиническая форма	Гематурия, абс	Носовые кровотечения, абс	Гемоколит, абс	Триптаза, мкг/л	Eotaxin/ CCL11, пг/мл	MCP-1 (CCL2), пг/мл
полиППКМ	—	2	—	13,45±8,25	38,05±1,25	1100,8±560,7
моноППКМ	2	3	—	22,27±18,20	50,35±12,62	683,7±442,0
МК	—	—	2	4,10±1,50	43,69±3,09	483,3±81,5
ДКМ	1	—	—	5,6±0	51,27±0	2432,0±0
Всего n=10	3	5	2	5,6 [4; 21,7]	Me 46,78	Me 864,0

Все пациенты данной выборки были обследованы у педиатра и гематолога на предмет нарушения гемостаза. Первичное нарушение гемостаза было диагностировано у одного пациента с моноППКМ (болезнь Виллебранда, легкое течение), у остальных 9 пациентов наблюдались вторичные нарушения гемостаза.

Как и флашинги, нарушения гемостаза рассматриваются в последние годы, как факторы риска синдрома активации ТК (MCAS) и миелодиспластических заболеваний [64]. Активация ТК может оказывать отрицательные эффекты на гемостаз через сосудистые (эндотелиальные клетки) и клеточные компоненты (например, тромбоциты, моноциты и нейтрофилы), а также на факторы свертывания крови и фибринолитические факторы [64].

В связи с тем, что у пациентов в клиническом анализе крови наблюдались повышение уровня эозинофилов и моноцитов, были проанализированы уровни хемокинов Eotaxin/CCL11 и MCP-1 (CCL2). В контрольной группе концентрация хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у детей составляла Ме 37,32 [21,05; 43,65] пг/мл, MCP-1/CCL2 – Ме 331,28 [305,74; 389,49] пг/мл.

Среднее значение хемокина Eotaxin/CCL11 в выборке составило 46,65 пг/мл (средние значения хемокина у пациентов с разными клиническими формами отражены в Таблице 44). Медианное значение Eotaxin/CCL11 составило Ме 46,78 [38,05; 47,31] пг/мл. Значение Eotaxin/CCL11 у пациентов с нарушениями гемостаза превышало значение в контрольной группе в 1,25 раза.

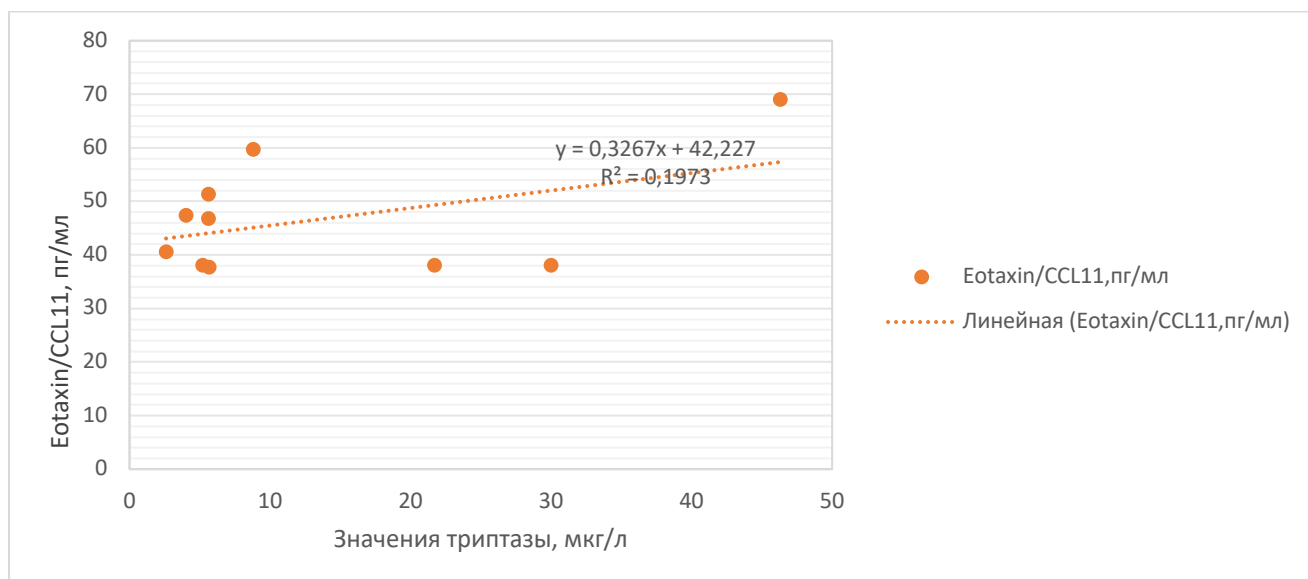


Рисунок 20 – Корреляционная связь между значениями сывороточной триптазы и хемокина Eotaxin/CCL11 у больных с нарушениями гемостаза

На Рисунке 20 уровни хемокина Eotaxin/CCL11 превышают референсные значения у всех пациентов с нарушениями гемостаза, независимо от уровня триптазы. Значение коэффициента Спирмена при $n=10$ составило $rs=0,207$, $p>0,05$). Полученный результат можно объяснить, в том числе, повышенной активностью других медиаторов ТК (гепарина, фактора активации тромбоцитов и др.).

Среднее значение хемокина MCP-1(CCL2) в выборке составило 901,85 пг/мл. Ме 864,0 [612,0; 1125,0] пг/мл. Значение MCP-1(CCL2) у пациентов с нарушениями гемостаза превышало значение в контрольной группе в 2,55 раза.

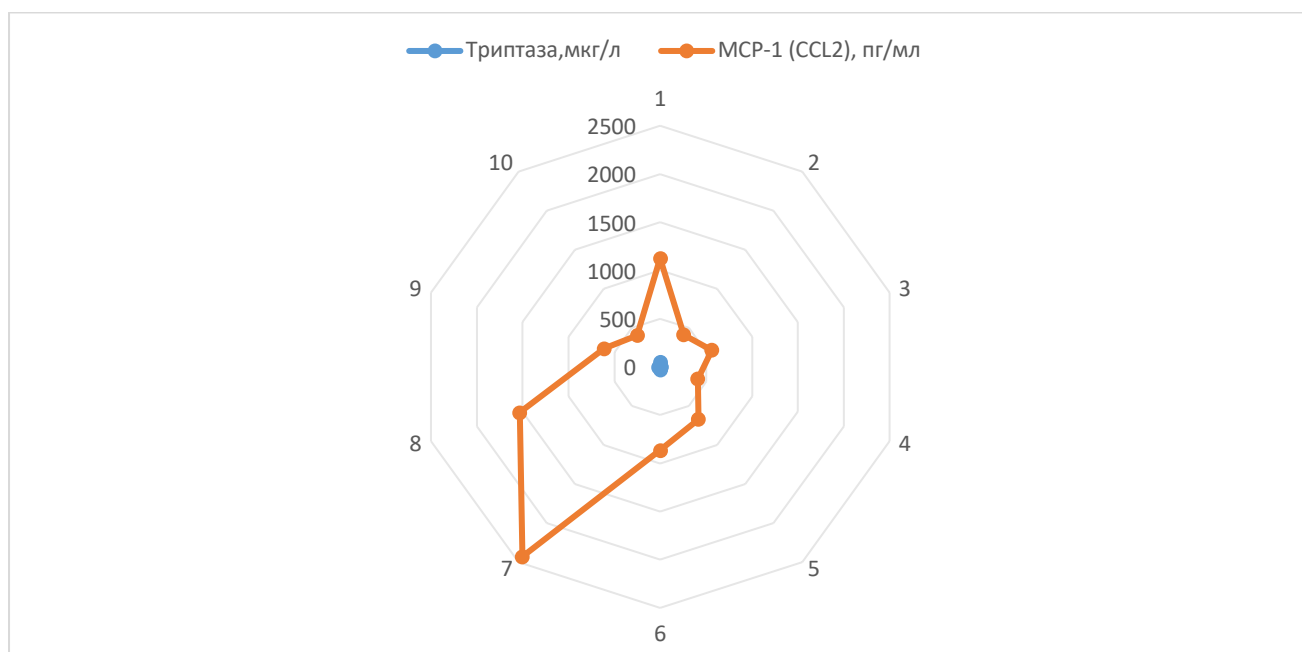


Рисунок 21 – Распределение значений сывороточной триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) у 10 детей с нарушениями гемостаза

На Рисунке 21 продемонстрировано, что наибольшая концентрация хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови определялась у пациента с ДКМ (№7), у пациента с моноППКМ и гепатомегалией (№1) и у больных ППКМ с высоким уровнем триптазы (№6 и №8) – 30,0 мкг/л и 21,7 мкг/л.

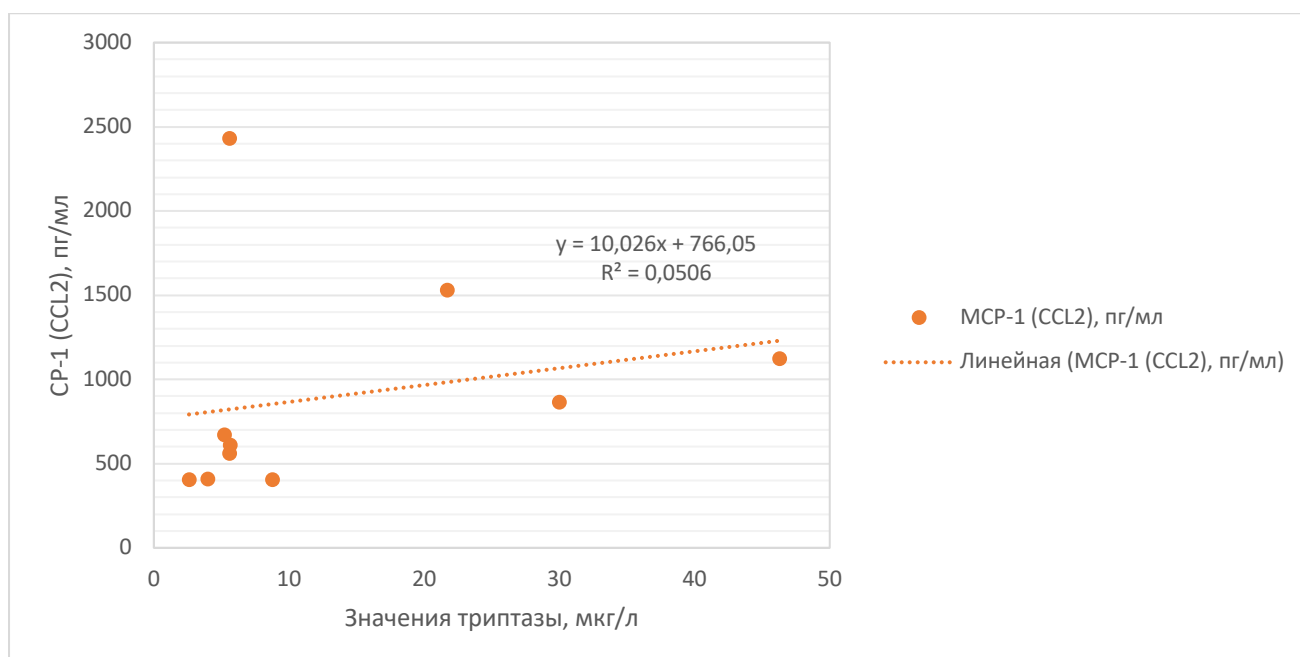


Рисунок 22 – Корреляционные связи между концентрациями сывороточной триптазы и хемокина МСР-1(CCL2) у детей с нарушениями гемостаза

На Рисунке 22 между концентрациями хемокина МСР-1(CCL2) и значениями БСТ в сыворотке крови в выборке пациентов с нарушением гемостаза выявлена умеренная корреляционная зависимость ($n=10$, $r_s=0,521$, $p>0,05$). При анализе значений БСТ с хемокином Eotaxin/CCL11 выявлена слабая корреляционная связь ($r_s=0,207$, $p>0,05$). Высокие значения хемокинов в данной ситуации скорее демонстрируют наличие воспалительного процесса в коже при мастоцитозе и реакции организма на постоянную дегрануляцию ТК. Наблюдение в данной выборке следует продолжить для получения более точных данных о связи кровотечений и хемокинового профиля.

3.2.8. Диффузный кожный мастоцитоз

Под нашим наблюдением находились всего 5 пациентов с ДКМ: 4 мальчика и 1 девочка. Срок начала наблюдения за пациентами – 2020 г. Опыт ведения этих пациентов в мире до сих пор ограничен единичными случаями

[12, 47, 122, 123, 216]. Максимальное число наблюдаемых пациентов в количестве 10 детей было представлено польскими авторами [119].

Клиническая картина ДКМ характеризуется тяжестью кожного процесса, показатели которого отражены в Таблице 45.

Таблица 45 – Клинико-лабораторные показатели, отражающие тяжесть процесса у пациентов с диффузным кожным мастоцитозом при первичном осмотре

№ пациента	Показатели			
	SCORMA, балл	Педиатрическая шкала, степень	Триптаза, мкг/л	MCP-1/CCL2, пг/мл
№1	42,5	2	14,0	1061,0
№2	54,5	3	39,9	2432,0
№3	45,4	3	28,0	1137,5
№4	39,5	2	13,9	905,8
№5	30,0	2	11,2	864,0

У всех пациентов процесс дебютировал с рождения. Диагноз был подтвержден патоморфологическим и ИГХ-исследованием. Наследственный анамнез у всех детей по мастоцитозу не был отягощен.

В Таблице 45 отражены индекс тяжести мастоцитоза SCORMA и концентрации триптазы сыворотки крови при первом обращении детей на прием (Ме 42,5 [39,5; 45,4]). Медианное значение MCP-1/CCL2 до лечения составило 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 22 представлена сильная линейная корреляционная связь между концентрациями триптазы и хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови у пациентов с ДКМ ($r_s=0,821$, $p<0,01$).

Педиатрическая шкала в Таблице 45 отражает ответ на медикаментозную терапию. Пациентам №2 и №3 требовались курсы системных глюкокортикостероидов.

Степень тяжести процесса и выраженность образования пузырей у мальчиков была выражена интенсивнее, чем у девочки (пациент №5).

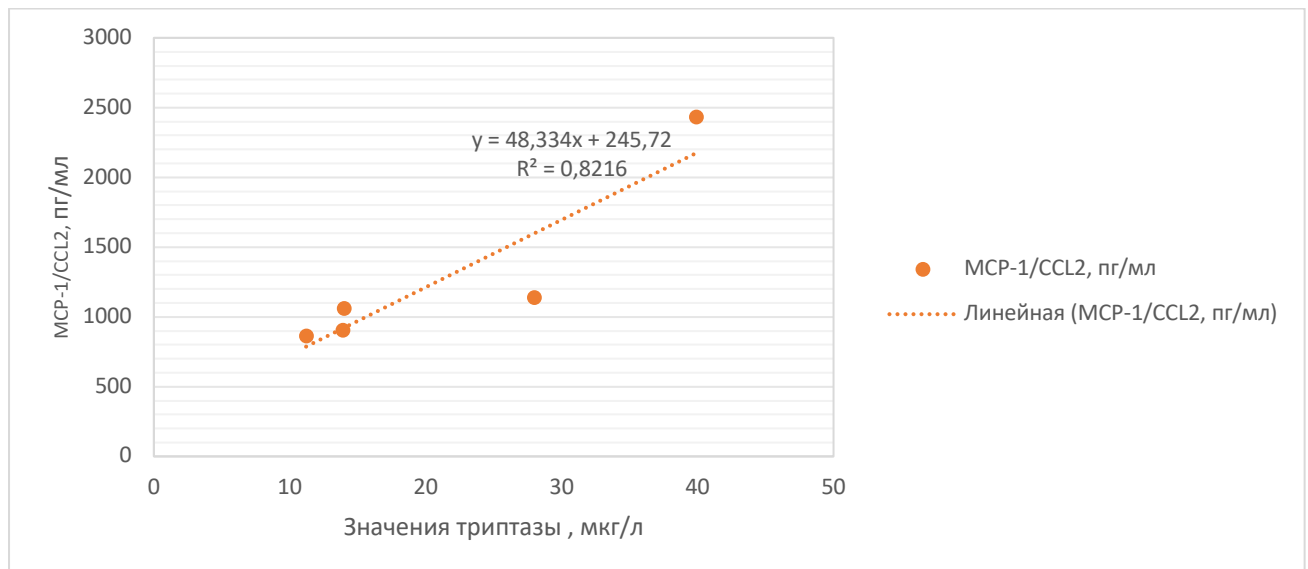


Рисунок 22 – Корреляция значений триптазы и хемокина МСП-1/CCL2 в сыворотке крови у пациентов с диффузным кожным мастоцитозом

Кожный процесс при ДКМ сопровождался различной степенью выраженности медиаторных реакций. Флашинг-реакции отмечались у всех пациентов, преимущественно утром. Зуд в очагах был выражен только в процессе образования пузырей. Родители у всех детей отмечали плохой сон, беспокойство, плаксивость и раздражительность. Для детей, больных ДКМ, была свойственна повышенная кожная чувствительность и сухость кожи, поэтому уход за кожей у них аналогичен уходу за кожей детей с тяжелым атопическим дерматитом.

Антимедиаторная терапия проводилась пациенту №2 (Рисунок 23) при наличии жалоб на боли в животе, запоры и диарею. Проведение УЗИ органов брюшной полости данным пациентам в динамике обязательно в связи с реактивной гепатоспленомегалией, наблюдающейся в нашем исследовании у четырех детей с ДКМ. По нашим наблюдениям, этот процесс носит обратимый характер и по времени совпадает с регрессом буллезных высыпаний и формирования фиброза в кожных очагах.

**А****Б**

Рисунок 23 – Динамика эритродермии и буллезных очагов у пациента №2:
А – пациент в возрасте 6 месяцев; Б - пациент в возрасте 1,5 лет

Динамику формирования фиброза и эволюцию буллезных очагов можно наблюдать при дерматоскопическом исследовании (Рисунок 24).

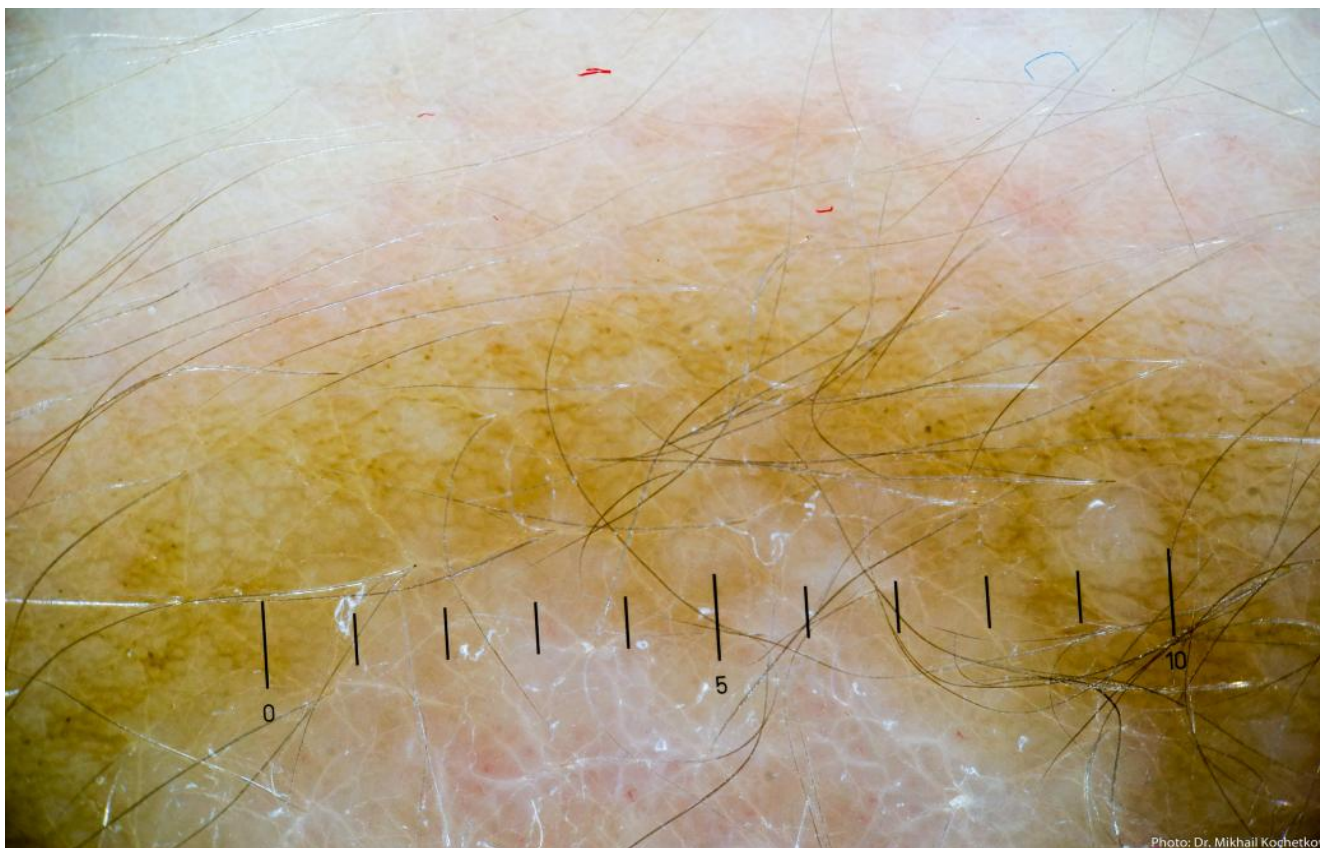


Рисунок 24 – Формирование фиброза и периферической гиперпигментации с уменьшением выраженности сосудистого паттерна у пациента №2 с диффузным кожным мастоцитозом в 2 года

Согласно результатам исследования концентрация хемокина MCP-1/CCL2 в периферической крови у всех пациентов с ДКМ превышала контрольные значения. Исследованиями продемонстрировано, что MCP-1/CCL2 способствует развитию воспаления и фиброза [84, 88, 320], как и триптаза [3, 5, 15, 29, 37], поэтому можно предположить, что уровни хемокина MCP-1/CCL2 будут высокими при выраженном воспалительном процессе в коже при ДКМ и отражать выраженность развития фиброза при эволюции буллезных очагов.

**А****Б**

Рисунок 25 – Буллезные очаги у пациента №1 в 3 месяца:
 А – области подгузника и внутренних поверхностей бедер;
 Б – на волосистой части головы и спине

Антимедиаторная системная терапия требовалась пациенту №1 в постоянном режиме. При отмене кетотифена/или хифенадина у ребенка рецидивировали эпизоды флашинг-реакций и боли в животе.

У пациента в грудном возрасте регистрировались неоднократные эпизоды анафилаксии.

Динамика процесса в течение 3 лет у пациента №1 отражена на Рисунке 26.



А



Б

Рисунок 26 – Динамика буллезных очагов у пациента №1 в течение 3 лет:

А – очаги в области внутренней поверхности бедер;

Б – очаги с явлениями рубцовой атрофии на месте рецидивировавших буллезных элементов

Наблюдение за пациентами продемонстрировало, что риск буллезобразования сохранялся при данной форме до возраста 5 лет (Рисунок 27) в отличие от пациентов с полиППКМ, у которых эффект на фоне антимедиаторной терапии регистрировался в течение 3 месяцев и к 1–1,5 годам жизни ребенка образование пузырей прекращалось. Это является важным дифференциальным критерием при диагностике буллезных форм КМ, поскольку при патоморфологическом исследовании субэпидермальная локализация пузырей характерна для полиППКМ и для ДКМ. Вторым критерием может служить формирование фиброза, который выражен только при массивном ТК-инфильтрате, локализующихся во всех слоях дермы, а не только в папиллярной дерме (как при полиППКМ).



А

Б

Рисунок 27 – Пациентка №5 с диффузным кожным мастоцитозом:
 А – образование буллезных высыпаний у пациентки в возрасте 2 лет;
 Б – формирование пузыря на коже на коже лба в 5-летнем возрасте

В связи изначальной с выраженностью воспалительного процесса было принято решение проанализировать концентрации хемокинов RANTES/CCL5 и MCP-1/CCL2, а также проанализировать уровни IL-1RA, IL-6, IL-8 (CXCL8) в процессе динамического наблюдения. Результаты отражены в Таблице 46. Хемокин RANTES/CCL5 является индуктором аллергического воспаления, участвует в воспалительных реакциях и стимулирует ангиогенез. IL-8/CXCL8 является провоспалительным хемокином, синтезируемым моноцитами, кератиноцитами, ТК и макрофагами. IL-1RA является антагонистом рецептора IL-1 и может являться индикатором противовоспалительной активности.

Диапазон значений IL-1RA составлял 30–7000 пг/мл. За референсные значения IL-6 принимали значения 0–7,0 пг/мл. Концентрация IL-8/CXCL8 в сыворотке крови в контрольной группе составляла 33,25 [42,08; 51,00] пг/мл. Концентрация хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови в контрольной группе составляла 1598,0 [1127,75; 1868,25] пг/мл.

Таблица 46 – Показатели цитокинового и хемокинового профиля у пациентов с диффузным кожным мастоцитозом

№ пациента	Показатели, пг/мл			
	IL-1RA	IL-6	IL-8 (CXCL8)	RANTES (CCL5)
№1	224,71	3,5	82,25	2052,25
№2	22,90	2,5	111,75	2793,25
№3	9,23	3,5	65,75	1625,25
№4	81,92	1,5	77,75	1319,25
№5	128,45	0	45,25	1118,25

Концентрация IL-1RA снижена у пациентов с ДКМ и с давностью процесса менее 2-х лет (№2 и №3). У остальных пациентов с давностью процесса более 3 лет значения IL-1RA находятся в пределах референсных значений. Концентрация хемокинов IL-8/CXCL8 и сыворотке крови превышала значения контрольной группы вне зависимости от давности заболевания. Концентрации IL-6 у всех пациентов с ДКМ находились в пределах референсных значений.

Повышенные концентрации RANTES (CCL5) пациентов №№ 1, 2, 3 объясняются наличием выраженного воспалительного процесса на коже и могут служить индикатором предрасположенности к развитию аллергии. У пациентов №1 и №3 имелся отягощенный семейный аллергоанамнез. В связи с этим мы проанализировали уровни общего IgE у данных пациентов. Значительное повышение уровня наблюдалось у всех троих пациентов.

Таблица 47 – Значения общего IgE (возрастная норма 0–60 ЕД/мл) у пациентов с диффузным кожным мастоцитозом

№ пациента	Значение IgE, Ед/мл
№1	959, 9
№2	150,8
№3	120,0
№4	17,3 (норма)
№5	20,4 (норма)

Таким образом, концентрации хемокинов и цитокинов в сыворотке крови могут адекватно отражать степень тяжести ДКМ на каждом этапе заболевания. Очевидно, что повышение концентраций хемокина RANTES (CCL5) у пациентов с ДКМ требует более тщательного наблюдения у аллергологов-иммунологов. Низкие уровни IL-6 у наблюдаемых нами пациентов с ДКМ могут свидетельствовать о благоприятном прогнозе.

Глава 3.3. Сопутствующая и коморбидная патология у детей с кожным мастоцитозом

В данной главе систематизирована информация о сопутствующей и коморбидной патологии у детей, страдающих КМ, связанная не только с активностью медиаторов и дегрануляцией ТК. Систематизация данной информации необходима для обоснования корреляции определенной нозологии с аномальной активностью клональных ТК, а также обоснование риска развития системности.

Наблюдение и ведение пациентов с мастоцитозом в мире регулируется на основании диагностических критериев и классификации, разработанных международным (ЕС/США) консенсусным консорциумом, включающим членов Европейской сети компетенций по мастоцитозу (ECNM) и Американской инициативной группы по заболеваниям ТК (AIM), которые были приняты Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. [179, 294]. Кроме того, члены этой консенсусной группы разработали рекомендации по диагностике, ведению, терапии и прогнозированию пациентов с мастоцитозом [221, 222].

Рекомендуемые клинические и лабораторные параметры для исследования у пациентов с подозрением на мастоцитоз включают тщательное физикальное обследование, общий анализ крови с дифференциальными показателями, биохимический анализ сыворотки, включая базальный уровень сывороточной

триптазы, а также молекулярные исследования для обнаружения или исключения мутации *KIT* D816V в лейкоцитах крови [222].

При обследовании детей мы ориентировались на диагностический алгоритм, предложенный ESNM [137], чтобы оценить правильность выставленного нами диагноза и частоту факторов риска развития системного мастоцитоза:

- типичные поражения кожи (+/- биопсия), предполагающие мастоцитоз в коже;
- повышенный уровень БСТ (>20 нг/мл);
- экспрессия *KIT* D816V в циркулирующих лейкоцитах крови или в клетках кожи;
- необъяснимая спленомегалия и/или лимфаденопатия;
- необъяснимые изменения показателей крови, например, эозинофилия и/или цитопения;
- повторяющийся анафилактический шок после укусов пчел или ос (+/- известная аллергия);
- необъяснимый (идиопатический) MCAS;
- необъяснимый остеопороз;
- гистаминопосредованная симптоматика, например, необъяснимая иначе головная боль + диарея;
- необъяснимая потеря веса;
- необъяснимые желудочно-кишечные симптомы, реагирующие на антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа;
- необъяснимое повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- психологическая/психическая нестабильность.

У всех пациентов с мастоцитозом, независимо от его варианта, формы или типа, возраста и других переменных, могут развиваться симптомы, вызванные медиаторами, и/или остеопатия [68, 222, 233, 283, 284]. В зависимости от наличия сопутствующих заболеваний симптоматика (следствие дегрануляции ТК) у таких пациентов может быть легкой, тяжелой или даже опасной для жизни. Хронические

инфекционные и соматические заболевания, пищевая непереносимость также могут усугублять симптомы, вызванные медиаторами, у пациентов с мастоцитозом [222].

Рассматриваемый спектр сопутствующей патологии был рассмотрен согласно рекомендациям ECNM для СМ (Таблица 48), но в этом исследовании данный перечень был использован при анализе КМ.

Таблица 48 – Сопутствующие заболевания у пациентов с мастоцитозом

Обобщенные группы с указанием риска	Сопутствующая патология
Патология, влияющая на продолжительность жизни	Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания Метаболические заболевания и синдромы Негематологический рак
Патология, с риском развития аллергии и анафилаксии	IgE-опосредованная аллергия Хронический бронхит Хроническое воспалительное заболевание кишечника Хронические аутоиммунные процессы Хроническое злоупотребление никотином
Влияние на качество жизни и психическое состояние	Психиатрические заболевания Психологические проблемы Неврологические расстройства Психические проблемы Семейные проблемы и другие личные проблемы Пищевая непереносимость Реакции на лекарства, непереносимость лекарств
Риск остеопатии/остеопороза, приводящего к переломам костей	Дефицит витамина D Сопутствующие заболевания, требующие хронического лечения кортикостероидами Сопутствующие заболевания, требующие иммобилизации Эндокринологические заболевания, влияющие на плотность костей Нефрологические заболевания, влияющие на плотность костей\

В настоящее время мы располагаем информацией в отношении коморбидных состояний, которые включают психоневрологические проблемы, психиатрическую патологию, дефицит витамина D и IgE-зависимые аллергические заболевания [198, 204, 222]. Изучению данного аспекта уделяется внимание, преимущественно, во взрослой практике. К сожалению, информация при педиатрическом мастоцитозе крайне ограничена.

Из 310 обследованных нами детей сопутствующая патология была выявлена у 132 (42,5%) пациентов. Структура сопутствующей патологии, наиболее часто диагностируемая у детей с КМ, представлена на Рисунке 28 и Таблице 49.

Таблица 49 – Структура сопутствующей патологии у 132 детей с КМ (абсолютные значения, %)

Группа нозологий	Абс.	%
Гастроэнтерологическая	37	28,0
Неврологическая, психиатрическая	36	27,3
Анемии	27	20,5
Сердечно-сосудистая патология	22	16,7
Болезни опорно-двигательного аппарата и ревматологическая патология	19	14,4
Гемангиомы	19	14,4
ЛОР-патология	13	9,8
Болезни почек	11	8,3
Гематурия и носовые кровотечения	10	7,5
Болезни глаз	7	5,3
Эндокринная патология	6	4,5
Другая патология	7	5,3

У половины детей с КМ были выявлены от 2 до 4 диагнозов. Рисунок 28 объективно отражает, что в структуре лидируют патология ЖКТ, анемии и неврологическая патология - они зарегистрированы у 1/3 пациентов.



Рисунок 28 – Структура выявленной сопутствующей патологии у детей с кожным мастоцитозом (абсолютные значения)

Анемии у большинства детей были обусловлены особенностями гестации на фоне анемии у матерей, ЖКМС или другими причинами (плохой аппетит, диета на фоне аллергии или веганства), когда нарушено всасывание железа и других необходимых веществ.

Анемии наблюдались у 27 (20%) детей, из них: 12 – больные ППКМ (4 – с полиППКМ и 8 – с моноППКМ), 3 – ДКМ, 12 – дети с изолированными и множественными мастоцитомами. Учитывая, что мы наблюдали 64 пациента с моноППКМ и у 8 (12,5%) была зарегистрирована анемия, это говорит о том, что этот диагноз достоверно чаще наблюдался ($\chi^2=3,954$, $p<0,05$), чем при полиППКМ – у 4 (2,8%) из 139 детей. У 26 детей диагностирована железодефицитная анемия, у 1 девочки – талассемия. Анемия сопровождалась снижением тромбоцитов у 2 детей с моноППКМ, но данная картина не была расценена гематологом как риск системности. Однако дальнейшее наблюдение за детьми продемонстрировало развитие мезентериальной лимфаденопатии с постепенным ростом БСТ выше 20 мкг/л. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что диагноз анемии у детей с ППКМ требует более детального анализа и исключения ее связи с активностью клональных ТК. Аналогичное мнение отражено в публикации F. Sandru et al. (2021) [104]. Анализ лабораторных показателей у детей с КМ более

подробно отражен в соответствующей главе, посвященной лабораторным исследованиям.

Частота гастроэнтерологической патологии проанализирована в Таблице 50. Объяснить высокую частоту встречаемости сопутствующей патологии ЖКТ можно частотой ЖКМС в популяции детей с КМ. По причине редкости КМ и низких знаний врачей по данной проблеме все жалобы и симптомы, возникающие у этих детей, пытаются безуспешно решить в рамках результатов, полученных при УЗ-исследовании органов брюшной полости. Есть и другая категория детей с мастоцитозом, которым педиатры отказывают в купировании медиаторных симптомов (боли в животе, запоры, диарея) под предлогом «болезнь сама пройдет со временем» и «лечитесь у дерматолога». Поэтому грамотное междисциплинарное ведение таких детей на данный момент крайне актуально.

Таблица 50 – Структура сопутствующей гастроэнтерологической патологии у детей с кожным мастоцитозом (абсолютные значения, %)

Диагноз	Абс	%
УЗИ–признаки деформации желчного пузыря. Дискинезия желчевыводящих путей	28	75,7
УЗИ–признаки увеличения размеров поджелудочной железы, диффузные изменения в поджелудочной железе, реактивный панкреатит	10	27,0
Функциональные нарушения кишечника	5	13,5
ГЭР	5	13,5
Болезнь Жильбера	2	5,4
Гастрит с гиперсекрецией	6	6,2
Дуоденит	1	2,7

У всех 37 детей наблюдались ЖКМС. Учитывая, что жалобы на наличие ЖКМС предъявляли 72 пациента, то только у половины (51,4%) детей была выявлена соматическая патология. Следовательно, правильно подобранная антимиаторная терапия может снизить выраженность болевого синдрома, интенсивность диареи и других симптомов.

По мнению ряда зарубежных авторов неврологические симптомы, обусловленные медиаторами ТК, редко наблюдаются у детей с КМ [106, 107, 211, 212]. Обычно к ним относят отсутствие концентрации внимания, агрессивное поведение, тревожность и эпизоды депрессии [210, 212]. С другой стороны, испанские ученые E. Sagües-Sesé et al. (2023) [259] считают, что неврологические отклонения у детей не были подробно изучены, приводя в пример результаты исследований A. Seamens et al. (2016) [139] и T.C. Theoharides (2009), в которых были выявлены повышенная частота таких состояний, как аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, трудности в обучении примерно у 10% детей с мастоцитозом [139, 286].

Мы проанализировали диагнозы у 36 детей с различными формами КМ, наблюдавшихся у специалистов-неврологов (Таблица 51).

Таблица 51 – Структура неврологической патологии у детей с кожным мастоцитозом (абсолютные значения, %)

Диагноз	Абс	%
Задержка речевого развития	4	11,1
Задержка психомоторного развития	1	8,3
Головные боли	7	19,4
G90.9 Расстройство вегетативной нервной системы	7	19,4
G24.8 Прочие дистонии. Синдром мышечной дистонии	3	8,3
Синдром двигательных нарушений. Повышенная гипервозбудимость. Вспышки агрессии	7	19,4
Эпилепсия	1	2,7
Синдром Дауна	1	2,7
Синкопе	3	8,3
ДЦП	2	5,5
Всего	36	100

Плохой сон отмечали родители у 4 детей (в данной ситуации исключались дети с кожным зудом и пузырями). Повышенную усталость отмечали дети и

подростки с моноППКМ и полиППКМ с уровнем триптазы более 11,0 мкг/л с эпизодами синкопе в анамнезе, флашинг-реакциями, ВСД. К сожалению, предъявляли жалобы на усталость сами только дети школьного возраста и подростки. Чаще всего родители расценивали данные жалобы как капризы.

В Таблице 52 отражены данные только у детей с ППКМ без деления на формы. Дети с ДКМ не включались по причине невозможной оценки своего состояния ребенком до 5 лет. Всего детей с ППКМ со значением триптазы, превышающим 11,0 мкг/л, на момент проведения исследования было 28 человек. Из них предъявлял жалобы 21 человек.

Таблица 52 – Показатели уровни триптазы у детей с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом с жалобами на усталость и без

Значение триптазы	Дети с жалобами (абс)	Дети без жалоб (абс)	χ^2	p*
>11,0 мкг/л	21	7	32,643	0,05
<11,0 мкг/л	9	166	12,256	0,2

p* – вероятность соответствия полученных данных сделанному предположению

Из Таблицы 51 видно, что при значении триптазы более 11,0 мкг/л дети предъявляют жалобы на усталость достоверно чаще, чем при низких значениях фермента ($\chi^2=32,643$, n' =1, p<0,05).

Есть предположение, что дети с повышенной усталостью являются группой риска на более тяжелое течение заболевания по аналогии с аутоиммунными, опухолевыми процессами. Следовательно, усталость и нарушение сна следует расценивать как тяжелые медиаторные симптомы, требующие длительной антимедиаторной терапии. Усталость считается распространенным и тяжелым явлением среди взрослых пациентов с СМ [315]. Усталость усиливается во время приступов (флашинг-реакций, обмороков и т.д.) и сохраняется после них, что позволяет считать, что медиаторы ТК напрямую вовлечены в патофизиологию усталости [315]. В отечественной литературе описание данного клинического симптома как медиаторного у детей отсутствует.

Нарушение внимания при обучении отмечали родители у 5 детей. Сомнамбулизм диагностирован у 1 ребенка. По мнению Н.С. Shaffer et al. (2006) неоднократные обмороки у детей с мастоцитозом должны рассматриваться не только как реакция на внезапный выброс гистамина в результате дегрануляции ТК и симптом анафилаксии, но и как фактор риска развития СМ [251].

Таким образом, неврологические и психокогнитивные проявления при КМ у детей не являются редкостью и составили в нашем исследовании 11,6% среди всех наблюдаемых пациентов (n=310), что приближается к данным, полученным в результате других зарубежных исследований по данной проблеме [259]. Для более точного определения истинной распространенности неврологической и психиатрической патологии у детей с КМ необходимы более крупные выборки.

Анализ сопутствующей патологии еще раз продемонстрировал необходимость (по показаниям) консультаций специалистов – гематолога, кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, поскольку частота развития кожных и системных медиаторных симптомов активации ТК (сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических, респираторных, неврологических) у пациентов с сопутствующей патологией достоверно выше, чем у детей с КМ соматически здоровых (Таблица 53).

Значение критерия согласия К. Пирсона χ^2 для оценки достоверности различий в сравниваемых группах рассчитывался с использованием четырехпольной таблицы при числе степени свободы $df(n') = 1$ [30].

Таблица 53 – Частота развития кожных и системных медиаторных симптомов у детей с кожным мастоцитозом с сопутствующей патологией и без (в абсолютных значениях)

Группы	Медиаторные симптомы		Всего
	Наличие	Отсутствие	
Дети с сопутствующей патологией	117	15	132
Дети без сопутствующей патологии	34	144	178
Всего	151	159	310

Различия в частоте развития кожных и системных медиаторных симптомов в сравниваемых группах статистически достоверны ($df = 1$, $\chi^2 = 14,636$, $p < 0,001$,). Таким образом, тяжесть медиаторных симптомов и течения процесса у детей с КМ зависит от наличия сопутствующей патологии (ОШ = 2,59, 95% ДИ: 0,49–2,91), выявлена положительная корреляция ($r_s = 0,748$, $p < 0,01$).

Следующим шагом был анализ коморбидной патологии у детей с КМ.

Часть результатов исследования, посвященного изучению аллергических заболеваний у детей с КМ, была опубликована в наших статьях [26].

3.3.1. Аллергические заболевания

В процессе обследования аллергические заболевания были диагностированы у 127 (40,9%) ребенка. Распределение пациентов с отягощенным аллергоанамнезом по клиническим формам мастоцитоза отражено в Таблице 54.

Таблица 54 – Отягощенный аллергоанамнез у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Клиническая форма, типы кожного мастоцитоза	Отягощенный аллергоанамнез	
	Число детей с аллергическими заболеваниями	Указание на аллергические заболевания у родственников
ПолиППКМ (n=139)	43 (30,9%)	28 (20,1%)
МоноППКМ (n=64)	24 (37,5%)	10 (15,6%)
МК (n=102)	56 (54,9%)	46 (45,1%)
ДКМ (n=5)	4 (80,0%)	2 (40,0%)
Итого n=310	127 (40,9%)	86 (27,7%)

В нашем исследовании аллергические заболевания достоверно чаще диагностировались при клинических формах КМ с ранним дебютом, чем с поздним дебютом ($\chi^2 = 21,677$, $p < 0,01$). Пациенты с изолированной или множественными мастоцитомами достоверно чаще страдали аллергическими заболеваниями, чем

дети с ППКМ ($\chi^2=6,465$, $p=0,012$). Мы предполагаем, что дети с ППКМ – клинически распространенным процессом – чаще получают антимедиаторную терапию и наблюдаются у разных специалистов, чем дети с мастоцитомами. Существующее ошибочное мнение о быстром регрессе мастоцитом и их «безобидности» приводит к отсутствию должного ухода, наружной терапии и динамического наблюдения за больными.

Структура аллергических заболеваний и частота их встречаемости у детей с разными клиническими формами и типами КМ отражены в Таблице 55.

Таблица 55 – Структура аллергических заболеваний у детей с различными клиническими формами мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Диагноз	полиППКМ, абс.	моноППКМ, абс.	МК, абс.	ДКМ, абс.
Атопический дерматит n=32 (25,2%)	13	4	15	-
Бронхиальная астма n=7 (5,5%)	2	1	4	-
Аллергический ринит n= 31 (24,4%)	10	10	11	-
Хроническая крапивница n=12 (9,5%)	4	3	5	-
Пищевая аллергия n=17 (13,4%)	7	3	7	-
Лекарственная аллергия n=14 (11,0%)	4	2	7	1
Аллергический контактный дерматит n=3 (2,3%)	1	-	2	-
Ангиоотёк n=7 (5,5%)	2	-	4	1
Анафилаксия n=4 (3,1%)	-	1	1	2
Итого n=127	43	24	56	4

Уровень общего IgE превышал возрастную норму у 60 (19,4%) пациентов среди всех обследованных 310 детей с мастоцитозом (Таблица 56).

Таблица 56 – Анализ уровня общего IgE у пациентов с различными клиническими формами мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Уровень общего IgE в пределах возрастной нормы		Повышенный уровень общего IgE	
	Абс.	%	Абс.	%
ПолиППКМ (n=139)	109	78,4	30	21,6
МоноППКМ (n=64)	53	82,8	11	17,2
МК (n=102)	86	84,3	16	15,7
ДКМ (n=5)	2	40,0	3	60,0
Итого n=310	250	80,6	60	19,4

Среди пациентов с КМ и аллергическими заболеваниями (n=127) уровень общего IgE превышал возрастную норму у 38 (29,9%). Из 183 детей без указаний на отягощенный аллергоанамнез повышение значений общего IgE выявлялось у 22 (12,1%) человек. Таким образом, при сравнительном анализе уровней общего IgE в обеих группах детей с КМ (с аллергическими заболеваниями и без) определение данного показателя не явилось статистически значимым признаком – индикатором наличия аллергического заболевания ($\chi^2=1,171$, $p=0,331$).

Мы проанализировали значения общего IgE и концентраций триптазы отдельно у девочек и мальчиков с полиППКМ методом регрессионного анализа (Рисунки 29 и 30).

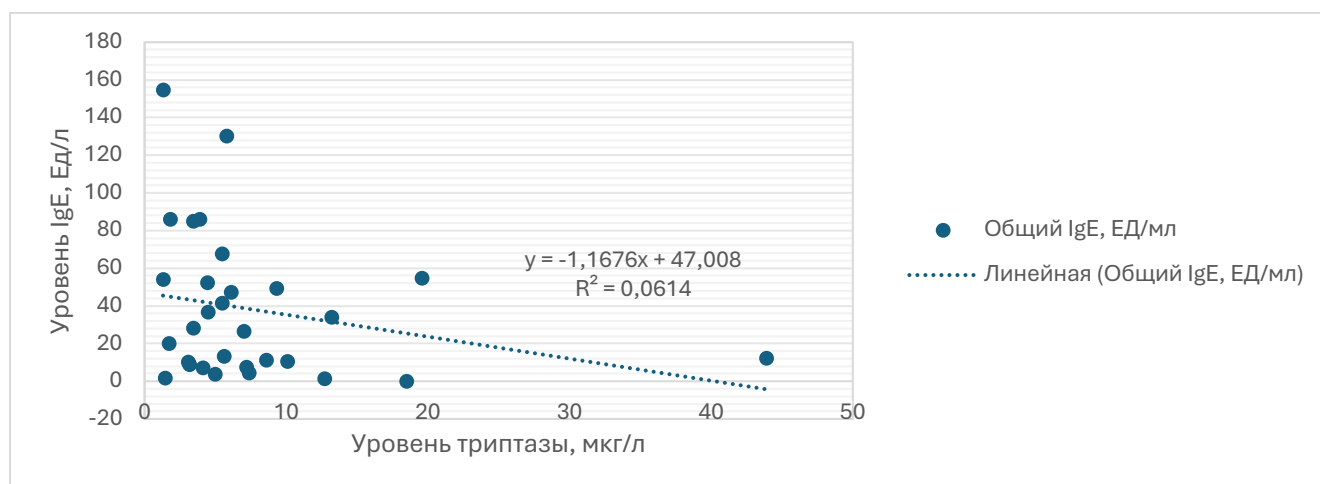


Рисунок 29 – Анализ корреляционной связи между концентрациями триптазы и общего IgE у девочек с полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Как видно из Рисунка 29, корреляционная связь между уровнем триптазы и уровнями общего IgE у девочек с полиППКМ отсутствует ($r_s=0,081$, $p>0,05$).

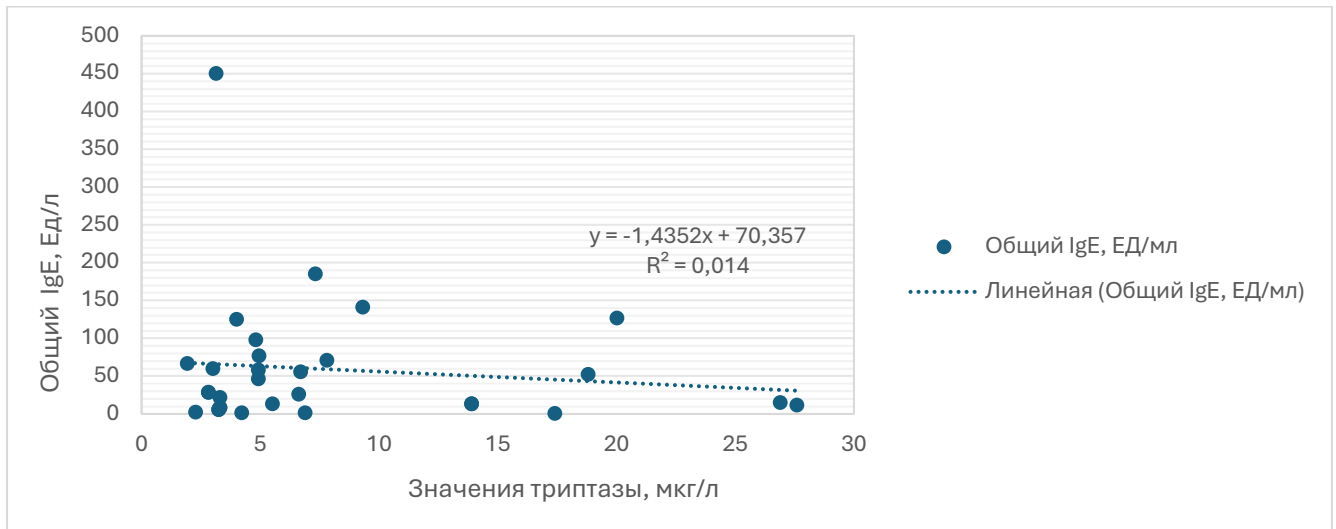


Рисунок 30 – Анализ корреляционной связи между концентрациями триптазы и общего IgE у мальчиков с полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Как видно из Рисунка 30, корреляционная связь между уровнем триптазы и уровнями общего IgE у мальчиков с полиППКМ так же, как и у девочек, отсутствует ($r_s=0,112$, $p>0,05$).

По этой причине 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. Полученные нами результаты соответствуют данным, полученным испанскими исследователями. По данным исследования испанского сообщества мастоцитоза (REMA), аллергические заболевания были выявлены из 210 детей у 44,7% детей с КМ, атопический дерматит – у 6,4% детей, ринит – у 14,9%. Распространенность аллергических заболеваний с проявлениями и ассоциированных с sIgE у испанских детей с КМ составила 23,9% [248] (в нашем исследовании аллергические заболевания выявлены у 40,9%, и sIgE – у 18,7% от всех обследованных 310 детей с КМ).

Из 310 пациентов 77 (24,8%) детей указывали на нежелательные реакции на пищу (боли в животе, тошнота, сыпь на коже, формирование волдырей и пузырей в области высыпаний, характерных для мастоцитоза, кожный зуд). При обследовании почти у каждого третьего ребенка с жалобами (26 (33,7%) человек) была выявлена умеренная/высокая специфическая сенсibilизация к пищевым аллергенам. Все дети имели подтвержденную перекрестную сенсibilизацию к каким-либо аллергенам пыльцы деревьев порядка букоцветных и какому-либо из пищевых продуктов. При анализе жалоб на симптомы пищевой аллергии было выявлено, что наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами были яблоко, лесной орех, персик, глютен; наиболее редкими — кешью, арахис, соевые бобы. Среди пищевых продуктов, которые являлись аллергенами у детей до 6 лет, преобладали молоко и белок куриных яиц [26].

В процессе исследования выявлено отсутствие информативности показателя общего IgE. В то же время анализ пищевых аллергенов с определением sIgE крайне важен у пациентов с мастоцитозом и высоким уровнем сывороточной триптазы по причине риска развития анафилаксии. В нашем исследовании у каждого третьего ребенка при обследовании выявлены sIgE. Во всем мире наиболее распространенными триггерами анафилаксии являются пищевые продукты (66%), в частности орехи, фрукты, молоко, морепродукты, яйца, лекарственные препараты (5%) и яды перепончатокрылых (19%) [302]. Есть предположение, что фактором риска летальной анафилаксии является астма, в том числе в анамнезе [302]. Пациенты, страдающие ДКМ и моноППКМ, также входят в группу риска развития анафилаксии (Таблицы 55, 57) [159]. Уровень сывороточной триптазы у пациентов с данными клиническими формами заболевания, как правило, превышает возрастную норму [3, 26]. Следовательно, формирование индивидуальных рекомендаций дерматолога и аллерголога-иммунолога по профилактике анафилаксии чрезвычайно важно у детей с мастоцитозом и аллергическими заболеваниями.

В процессе динамического наблюдения за пациентами отмечена определенная закономерность роста уровня общего IgE у трёх пациентов с

диффузными высыпаниями (с высоким значением индекса SCORMA) при полиППКМ и ДКМ в возрасте от 2 до 3 лет. В возрасте до 1 года уровень общего IgE у этих трёх детей был в пределах возрастной нормы. У 2 пациентов с ДКМ были зафиксированы эпизоды анафилаксии. При мономорфном типе у пациента №4 связи с плотностью высыпаний и высоким уровнем общего IgE нет.

Таблица 57 – Данные лабораторных исследований и значения SCORMA у пациентов с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

№ пациента, диагноз	Показатель		
	Триптаза, мкг/л	Общий IgE, Ед/л	SCORMA, баллы
№1, ДКМ	5,10	959,9	42,5
№2, ДКМ	39,9	150,8	54,5
№3, полиППКМ	28,0	120,0	45,4
№4, моноППКМ	9,1	605,7	8

Следует отметить, что 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, что свидетельствует скорее о спорадических случаях, чем о закономерности.

Особое внимание нами было уделено частоте лекарственной аллергии. Данная информация необходима для долгосрочного ведения детей с КМ в педиатрической и хирургической практике и понимания истинной ситуации, связанной с приемом лекарственных средств. И если в зарубежной литературе имеются данные по данной проблеме [231], то в отечественной науке отсутствуют исследования по гиперчувствительности к лекарственным средствам у детей с КМ, что создает массу мифов в медицинской аудитории и страхов у пациентов. В публикациях к триггерам медиаторных реакций у детей относят нестероидные противовоспалительные препараты, морфин и его производные, противокашлевые препараты, содержащие декстрометорфан и антибиотики [80-82, 125]. Вышеперечисленные средства вызывают дегрануляцию ТК с высвобождением гистамина, а также других медиаторов. Хотя дегрануляция ТК может иметь

серьезные последствия во время анестезии и послеоперационном периоде у пациентов с мастоцитозом, исследования, документирующие высвобождение гистамина из ТК под действием лекарств, в основном проводились *in vitro* или на животных и не могут проецироваться на истинную реакцию у детей [80]. В испанском исследовании (2014) из 96 детей с мастоцитозом только у 2 (2%) была выявлена реакция гиперчувствительности на аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (пиразолон, диклофенак, ибупрофен и напроксен) [91].

Официальная распространенность гиперчувствительности к НПВС варьирует от 0,6 до 2,5% в общей популяции, она немного выше среди женщин и пациентов с хронической крапивницей и/или астмой [231].

В качестве провокаторов нежелательных медиаторных реакций родителями в нашем исследовании чаще всего назывался ибупрофен: у 6 детей, что составляет 1,9% от всех наблюдаемых нами детей, что соответствует общепопуляционным значениям [231].

Из Таблицы 58 видно, что у детей с КМ на прием НПВС развивались только кожные медиаторные симптомы. Связь между уровнем общего IgE, значением триптазы и клинической формой КМ отсутствует, что соответствует литературным данным [232].

Таблица 58 – Характеристика пациентов, имевших в анамнезе реакции гиперчувствительности на нестероидные противовоспалительные средства (абсолютные значения, %)

№	Диагноз	Вид реакции	IgE, ЕД/мл	Триптаза, мкг/л
1	полиППКМ	Образование пузырей, флашинг	24,8 (норма)	4,2
2	моноППКМ	Появление новых элементов, набухание и покраснение пятен	34,3 (норма)	9,8
3	Множественная МК	Крапивница	17,8 (норма)	5,11

Продолжение Таблицы 58

4	ДКМ	Крапивница, образование пузырей	27,6 (норма)	12,5
5	МК	Набухание мастоцитомы	52,5 (норма)	4,68
6	МК	Набухание мастоцитомы	97,6 (выше нормы)	4,4

Наши наблюдения полностью соответствуют результатам итальянского исследования P. Bonadonna et al. (2022), в котором большинство реакций гиперчувствительности на НПВС были легкими и ограничивались кожей, а наиболее распространенной реакцией было покраснение высыпаний (26%) [231]. Таким образом, у детей с КМ риск развития тяжелых системных реакций после приема НПВС, по-видимому, является низким и в целом ниже, чем при СМ у взрослых [80, 91, 125]. Ввиду того, что отечественные исследования по решению данной проблемы отсутствуют, данных, полученных нами, явно недостаточно, чтобы сформулировать окончательное заключение.

Также у 2 (0,6 %) детей была реакция на амоксициллин с клавулановой кислотой (по типу крапивницы), у 3 (0,9 %) – на растительные сиропы от кашля с красителями. Также были указания на непереносимость таких средств, как фрамицетин, цефтриаксон (потеря сознания, крапивница), цефиксим, гексэтидин, симетикон, верошпирон. Сравнительно недавнее исследование, проведенное в Швеции, сообщило о низкой частоте реакций гиперчувствительности к антибиотикам в большой когорте пациентов с мастоцитозом (частота анафилаксии составила 0,8%) и преимущественно к бета-лактамам. К ним развивались реакции в 63% случаев [183].

Таким образом, распространенность реакций гиперчувствительности на антибиотики, по-видимому, схожа у пациентов с мастоцитозом по сравнению с общей популяцией [183]. Основываясь на наших результатах, мы рекомендуем детям с КМ применять назначенные врачом антибактериальные препараты без опаски, за исключением случаев, когда была зафиксирована любая нежелательная реакция.

В целом реакции на лекарственные средства развивались у 4,5% наблюдаемых нами детей с КМ.

Реакции на укусы перепончатокрылых в группе у детей с КМ развиваются редко и составили 1,3%. Реакции на укусы двукрылых (кровососущих) насекомых были зафиксированы у 9,4% детей со всеми клиническими формами КМ. Очевидно, что особое внимание следует уделять пациентам с мономорфным («взрослым») типом ППКМ с уровнем триптазы выше 20,0 мкг/л, у которых существуют риски развития системного мастоцитоза и анафилактического шока на укусы перепончатокрылых насекомых [18].

В процессе исследования был проведен анализ, позволивший определить предикторы 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 с помощью модели логистической регрессии, точность которой проверяли с помощью построения ROC-кривой.

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 59.

Таблица 59 – Прогностическое значение факторов риска развития аллергических заболеваний у пациентов с кожным мастоцитозом

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 31 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.

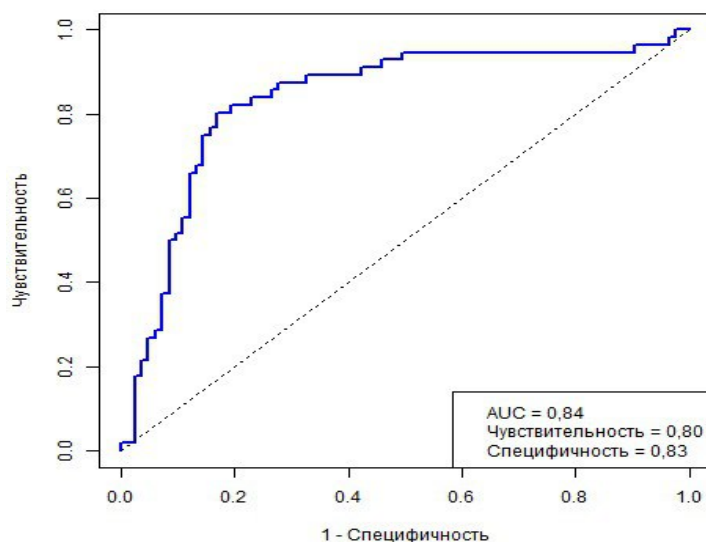


Рисунок 31 – Результаты ROC-анализа факторов риска развития аллергических заболеваний у пациентов с кожным мастоцитозом в графическом варианте

Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,84 (0,80; 0,83). Качество распознавания модели, определяемое по площади под характеристической кривой, считается «хорошим». Таким образом, контроль за значением триптазы и уровнем хемотаксина Eotaxin/CCL11 являются значимыми ($p<0,01$).

3.3.2. Анализ уровня 25-гидроксивитамина D у детей с мастоцитозом

В процессе наблюдения за детьми с КМ мы обратили внимание не только на частоту вегетативных нарушений, но и на указания в анамнезе на неоднократные переломы костей верхних и нижних конечностей у детей с моноППКМ и множественными мастоцитомами, а также различные заболевания опорно-двигательной системы у 19 (6,1%) детей (из 310 обследованных) (Таблица 49). Хотя

литературные данные, указывающие на развитие остеопатий и остеопороза, имеются практически только в отношении взрослых с СМ [197, 199, 203], а об аналогичной проблеме у детей имеются единичные отрывочные указания [197, 203]. По этой причине был проведен анализ уровней витамина D (25-гидроксивитамин D, 25-гидроксикальциферол) у 60 детей с различными формами КМ. В данный раздел исследования не были включены дети с «малыми» изолированными мастоцитами в связи с низкой нагрузкой ТК и слабовыраженными медиаторными симптомами или их отсутствием. Детям с «большими мастоцитами, полиППКМ, моноППКМ и ДКМ исследование уровня 25-гидроксикальциферола рекомендовалось провести в детских поликлиниках г. Москвы с обоснованием его назначения.

Референсные значения 25-гидроксивитамина D в настоящее время составляют 30–100 нг/мл. Мы проанализировали также значения сывороточной триптазы, которые были у детей на момент исследования уровня витамина. Значения триптазы и 25-гидроксивитамина D отражены на Рисунке 32, средние значения в группах – в Таблице 60.



Рисунок 32 – Распределение значений триптазы (в мкг/л) и 25-гидроксивитамина D (нг/мл) у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза

Уровни 25-гидроксивитамина D в пределах нормы были выявлены у 5 (8,3%) детей из 60 обследованных: у 4 пациентов – с полиППКМ и одного – с

мастоцитомой. Имеется достоверное различие значений витамина у детей с ранним и поздним дебютом КМ: недостаточность и дефицит определялись у всех 16 (100,0%) пациентов с моноППКМ ($\chi^2=4,659$, $p<0,05$).

На Рисунке 33 продемонстрирован анализ данных с помощью метода регрессионного анализа.

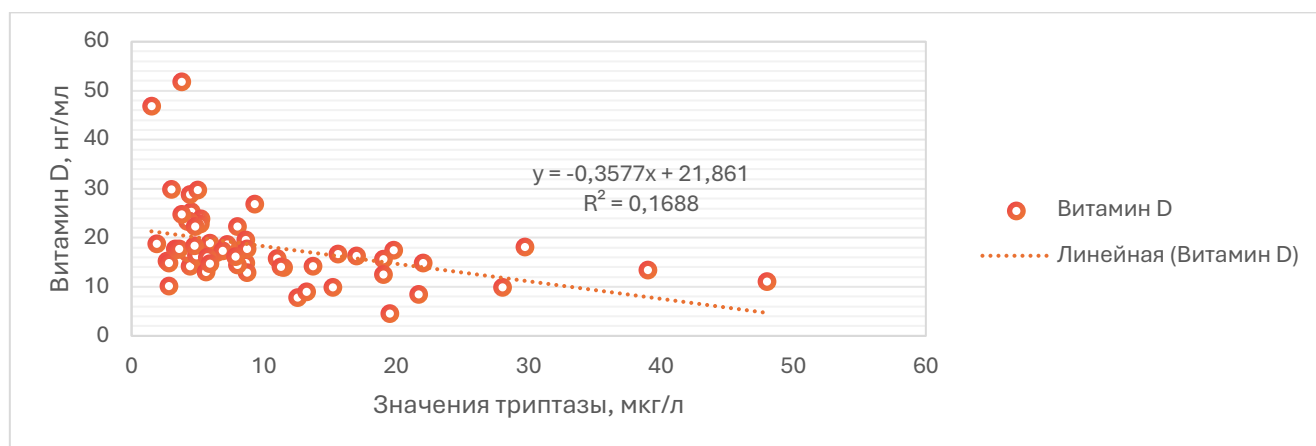


Рисунок 33 – Корреляционная связь между концентрациями триптазы и 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у детей с кожным мастоцитозом

Уровни триптазы в крови у половины обследованных детей находились в пределах от 4,37 до 13,1 мкг/л при медиане (Me) равной 6,86 и амплитуде ряда 1,91–48,0 мкг/л. У пациентов с моноППКМ значение Me составило 8,7 [4,9; 11,0] мкг/л при амплитуде ряда 2,84–48,0 мкг/л. На Рисунке 33 можно наблюдать, что при анализе значений во всей выборке ($n=60$) выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между концентрациями триптазы и 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Таким образом, для понимания истинной взаимосвязи уровней БСТ и 25-гидроксивитамина D у детей без деления на клинические формы КМ требуется выборка более значительная по числу обследуемых.

Между клиническими проявлениями, сниженными уровнями 25-гидроксивитамина D и высокими уровнями триптазы у детей с моноППКМ выявлена обратная умеренная корреляционная связь (коэффициент Спирмена $r_s = -0,468$, $p<0,05$, отрицательная связь): при росте уровня БСТ имеется тенденция к снижению концентрации витамина D в сыворотке крови.

Таблица 60 – Значения 25-гидроксивитамина D (нг/мл) и базальной сывороточной триптазы (мкг/л) у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

Клиническая форма/тип кожного мастоцитоза	25-гидроксивитамин D, М±m, нг/мл	Значение БСТ, М±m, мкг/л	rs, p<0,05
полиППКМ, n=21	22,10±11,80	8,92±7,01	-0,306
моноППКМ, n=16	17,18±5,80	10,6±7,76	-0,468
МК, n=20	21,33±12,70	6,43±4,93	-0,215
ДКМ, n=3	17,20±3,70	24,1±14,9	-0,503

Согласно данным Таблицы 60 показатели дефицита 25-гидроксивитамина D чаще определялись у детей с моноППКМ и ДКМ, недостаточность – у пациентов с полиППКМ и МК. Анализ сопутствующих неврологических заболеваний и патологии опорно-двигательного аппарата у детей с моноППКМ приведен в Таблице 61. Признаки дисплазии соединительной ткани (плоскостопие, сколиоз, нарушение сердечного ритма и т.д.) наблюдались у половины детей с моноППКМ, обследованных в отношении уровня 25-гидроксивитамина D. Между низкими значениями 25-гидроксивитамина D и тяжестью клинических проявлений моноППКМ выявлена слабая корреляционная связь (rs=0,304, p<0,05).

Таблица 61 – Структура сопутствующей патологии у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и низким уровнем 25-гидроксивитамина D (абсолютные значения, %)

Сопутствующая патология	Абс.	%
Вальгусная деформация	1	6,25
Плоскостопие	4	25,0
Нарушение осанки, сколиоз	2	12,5
Деформация грудной клетки	1	6,25
Переломы	2	12,5
Артриты	3	18,7
Головные боли	6	37,5
Нарушение сердечного ритма	2	12,5
Синкопе	1	6,25
ВСД (расстройство вегетативной нервной системы G90.9)	3	18,7

Патогенез снижения уровня 25-гидроксивитамина D при мастоцитозе объясняют поглощением ТК витамина на уровне базальной мембраны и заключением его в гранулы. Поглощенный витамин D в гранулах ТК не оказывает своего биологического действия, что негативно влияет на растущий организм [197, 199]. В последние годы появилась информация, что такие цитокины ТК, как IL-1, IL-6 и TNF- α , а также триптаза, гистамин, гепарин могут оказывать влияние на остеокласты и остеобласты [197]. Вышеуказанные медиаторы стимулируют функцию остеокластов, провоцируя потерю костной массы и вызывая остеопороз и остеопению, в то время как гистамин может вызывать остеосклероз [197].

Мы проанализировали уровни триптазы и концентрацию IL-6 в сыворотке крови у детей с мономорфным типом, поскольку именно в этой группе мы выявили самый низкий уровень 25-гидроксивитамина D (Рисунок 34). Референсные значения IL-6 составили 0–7,0 пг/мл. Выявлена положительная линейная хорошая корреляционная связь ($n=16$, $r_s=0,72$, $p<0,01$).

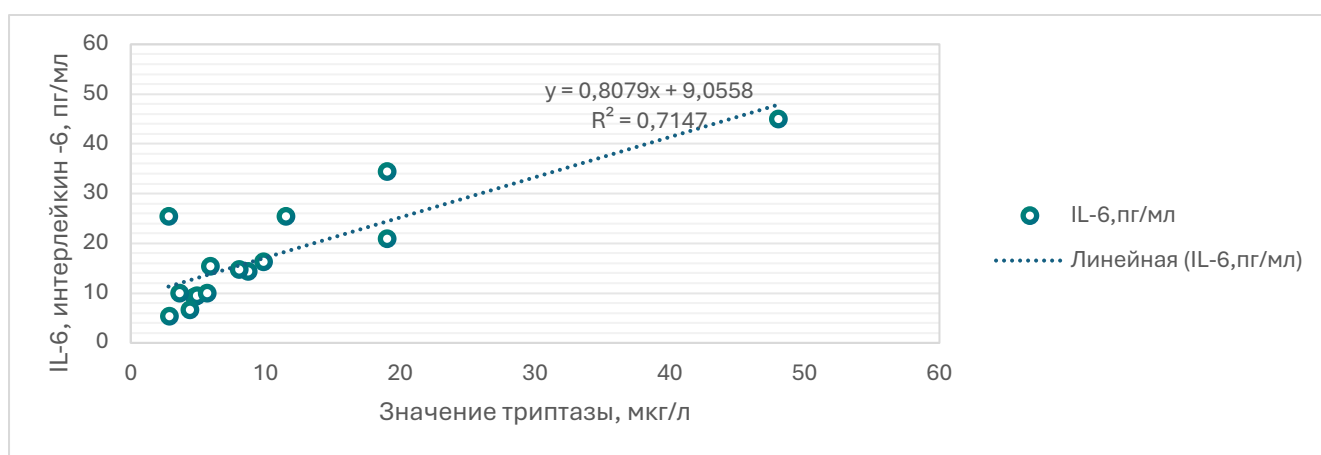


Рисунок 34 – Корреляционная связь между значениями IL-6 (пг/мл) и триптазы у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и дефицитом витамина D

На Рисунке 35 проанализирована корреляционная связь между значениями IL-6 (пг/мл) и витамина D у детей с моноППКМ.

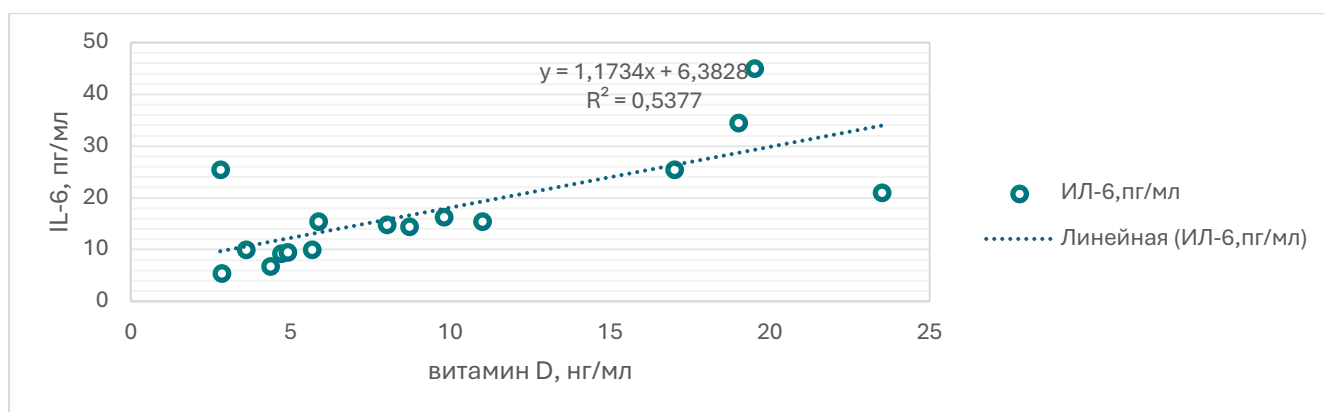


Рисунок 35 – Корреляционная связь между значениями IL-6 (пг/мл) и витамина D у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Таким образом, дефицит 25-гидроксивитамина D был выявлен у 17,7% детей с КМ. Между низкими уровнями 25-гидроксивитамина D и повышенными концентрациями IL-6 у детей с моноППКМ выявлена прямая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена при $n=16$, $r_s = 0,596$, $p < 0,01$, умеренная положительная связь). Очевидно, что недостаточность и дефицит 25-гидроксивитамина D, высокая концентрация БСТ и повышение значения IL-6 в сыворотке крови у детей могут являться индикатором более тяжелого течения моноППКМ, с другой стороны, данные показатели можно рассматривать как доступный скрининг у детей с моноППКМ для оценки медиаторной активности клональных ТК. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что изменения значений витамина D могут выявляться у 91,7% детей с КМ, дефицит – у 17,7%. Очевидно, что в рамках диспансерного наблюдения у детей с КМ необходимо контролировать и оценивать показатель 25-гидроксивитамина D в сочетании с БСТ для своевременной профилактики состояний, связанных с недостаточностью и дефицитом 25-гидроксивитамина D.

3.3.3. Множественные невусы у пациентов с кожным мастоцитозом

Литературные данные, посвященные данному аспекту в детской практике, отсутствуют. В своих публикациях мы затронули диагностику и

дифференциальный диагноз между меланоцитарными новообразованиями у детей и подростков и мономорфными высыпаниями при ППКМ [10]. Глубокое расположение инфильтрата ТК в ретикулярной дерме при моноППКМ может способствовать формированию «относительно спокойных» пигментных высыпаний с отсутствием феномена Дарье, что в конечном итоге приводит к сложному дифференциальному диагнозу. В таких ситуациях дерматоскопия может быть полезным доступным диагностическим исследованием, упрощающим алгоритм поиска правильного диагноза. Однако, множественные меланоцитарные высыпания выявляются и при других клинических типах и формах [10].

На Рисунке 36А только часть невусов на коже спины попала в кадр при фотофиксации феномена Дарье у подростка 17 лет, наблюдающегося с диагнозом полиППКМ в ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии». На Рисунке 36Б число невусов только на одной половине лица у 11-летней пациентки с моноППКМ составляет 8 элементов.



А

Б

Рисунок 36 – Меланоцитарные невусы у пациентов с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом:

А – множественные невусы на коже спины у 17-летнего подростка с полиморфным типом (триптаза 4,9 мкг/л);

Б – множественные невусы на коже лица у 11-летней пациентки с мономорфным типом (триптаза 19,0 мкг/л)

Распределение пациентов с невусами по клиническим формам КМ продемонстрировано на Рисунке 37. Всего пациентов с множественными меланоцитарными невусами было 57 (18,4% от общего количества пациентов), из них – 34 (59,6%) пациенты с моноППКМ, 18 (31,6%) – с полиППКМ и 5 (8,8%) – с множественными мастоцитомами. Таким образом, в группе моноППКМ (n=64) частота невусов составляла 53,1% и достоверно выше ($p<0,01$), чем в группе полиППКМ (n=139) – 12,9%. Факт неслучайности большей заболеваемости невусами среди детей с поздним дебютом не подлежит сомнению ($\chi^2=7,963$, $p<0,01$).



Рисунок 37 – Распределение пациентов с множественными меланоцитарными невусами по клиническим формам и типам кожного мастоцитоза (абсолютные значения)

На Рисунках 38 и 39 продемонстрированы кожные высыпания, крайне сложные для визуальной диагностики. Предположить клинический диагноз мастоцитоза помогли повторяющиеся эпизоды флашинг-реакций, боли в животе, выявленная гиперсекреция желудка. Сопутствующий диагноз – гемангиома кисти.

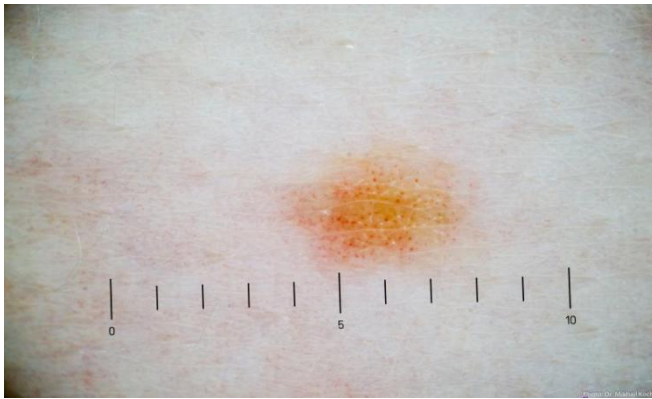


Рисунок 38 – Дерматоскопическое исследование у больной мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, 9 лет, с высыпаниями на коже туловища и меланоцитарными невусами (триптаза 8,79 мкг/л, мутация *c-KIT* в периферической крови не выявлена), REMA<2

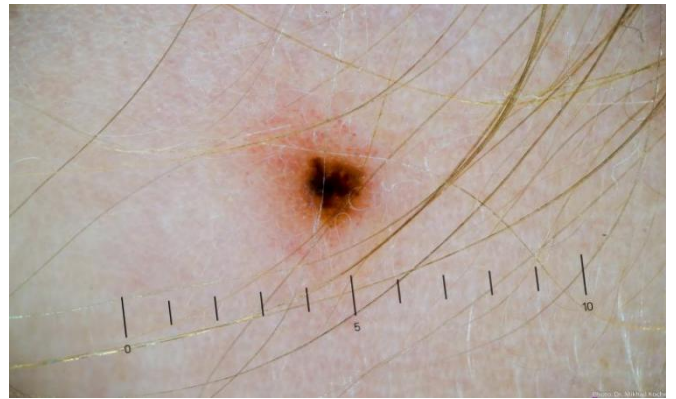
При анализе дерматоскопической картины пятнистых очагов продемонстрировано умеренно выраженная периферическая эритема, желто-оранжевое окрашивание очага, точечные сосуды, которые становятся более выраженными при надавливании (Рисунок 39А). На Рисунке 39Б представлено пигментное новообразование, которое подлежит дерматоскопическому контролю.

Динамическое наблюдение пациентов с моноППКМ помимо осмотра характерных для мастоцитоза кожных высыпаний должно обязательно сопровождаться дерматоскопическим исследованием меланоцитарных новообразований, особенно у детей с отягощенным онкоанамнезом.

На Рисунке 40 представлен случай КМ с крупным врожденным невусом с локализацией на левой половине лица и с вовлечением в процесс брови и волосистой части головы. У матери выявлены множественные меланоцитарные невусы на коже лица, туловища, конечностей. В анамнезе у матери – постоянный загар, несмотря на I фототип кожи по Фитцпатрику, частые трансатлантические перелеты.



А



Б

Рисунок 39 – Дерматоскопическое исследование у больной мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, 9 лет, с высыпаниями на коже туловища и меланоцитарными невусами:

А – дерматоскопические паттерны типичные для мастоцитоза;

Б – дерматоскопическое изображение пограничного невуса



Рисунок 40 – Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз полиморфный тип. Врожденный невус. Множественные невусы у матери с I фототипом кожи по Фитцпатрику

Анализ сопутствующей и коморбидной патологии продемонстрировал необходимость регулярного и длительного динамического наблюдения за детьми с КМ не только врача-дерматовенеролога, но и смежных специалистов. К сожалению, часть сопутствующей патологии может иметь более тяжелое течение вследствие сочетания с медиаторными симптомами, часть патологии (коморбидная) у детей может формироваться на фоне длительно протекающего КМ.

3.4. Морфотипы и дерматоскопические паттерны кожного мастоцитоза

Изучение патоморфологических и ИГХ-особенностей различных клинических форм и типов КМ привело к пониманию гетерогенности клинической картины, степени выраженности медиаторных симптомов и формированию ответной реакции на проводимую системную и топическую терапию.

Результаты данной части исследования отражены в следующих публикациях [9, 10, 19, 28, 36, 44].

В связи с особенностями формирования инфильтратов ТК при КМ по отношению к слоям кожи нами были выделены три морфотипа:

1. Морфотип с поверхностным расположением ТК-инфильтрата в верхней трети (сосочковом слое) дермы;
2. Морфотип с глубоким (сетчатый слой) и/или глубоким и поверхностным расположением ТК-инфильтрата в дерме;
3. Морфотип с массивным ТК-инфильтратом.

Морфотип с поверхностным расположением инфильтрата в верхней трети дермы (наблюдается при полиППКМ, «малых» мастоцитомах). При морфологическом исследовании кожи, взятой из очагов поражения при полиППКМ, эпидермис обычной толщины, в отдельных участках базального слоя

наблюдалось скопление пигмента. В единичных случаях полиППКМ обнаруживались субэпидермальные пузыри. Базальная мембрана четкая. В верхней трети дермы (сосочковый слой) наблюдался небольшой отек. Сосудистый рисунок усилен, эндотелий набухший, просветы капилляров расширены. Определялась густая инфильтрация вокруг сосудов, состоящая из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и скопления ТК с округлым или овальным ядром, цитоплазма которых слегка базофильна. Наряду с периваскулярными инфильтратами встречаются скопления клеток в межуточном веществе. При окраске толуидиновым синим периваскулярные сливающиеся инфильтраты состоят преимущественно из большого количества кубоидальных ТК с выраженной метахромазией цитоплазмы. Контуры таких клеток размыты – «клетки тени». Коллагеновые волокна в верхней трети дермы и в зоне инфильтрата гомогенизированы и фрагментированы. Эластическая сеть в верхней части дермы разрежена, а в зоне инфильтрата отсутствует (Рисунок 41).

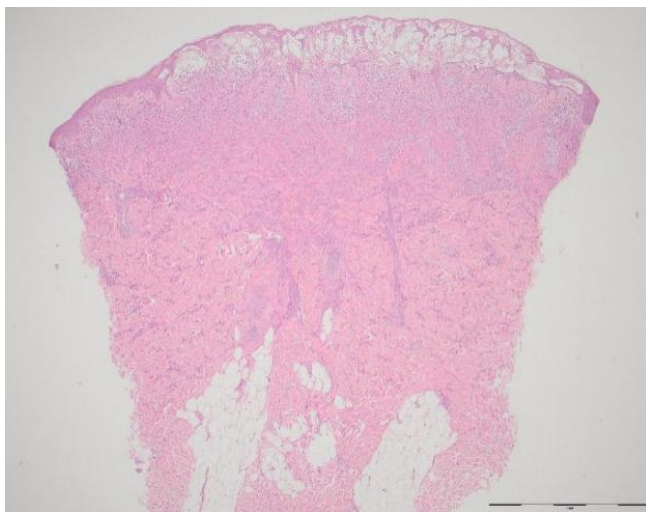
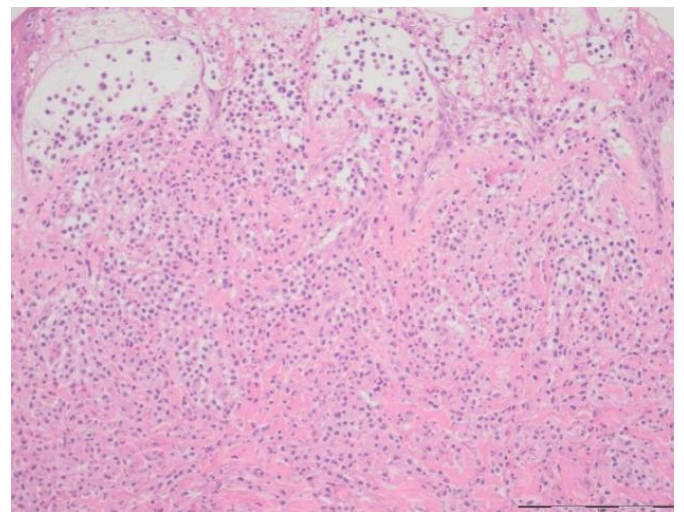
**А****Б**

Рисунок 41 – Полиморфный тип ППКМ. Пациентка С., 3 года.

А – фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40.

Б – отмечается диффузная инфильтрация верхней трети дермы тканевыми тучными клетками, отслойка эпидермиса с формированием субэпидермальных щелей. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 200.

Клинические проявления полиППКМ обычно яркие, высыпания полиморфные (пузыри, папулы, пятна), множественные и реагируют на множество внешних раздражителей кожными медиаторными симптомами (зуд, пузыри, флашинги, спонтанная крапивница, сухость кожи). В связи с поверхностным расположением инфильтрата дети с полиППКМ требуют много внимания от специалиста-дерматовенеролога в первые годы наблюдения. На фоне терапии интенсивность кожных медиаторных симптомов постепенно снижается. Назначение наружной терапии при этой форме обязательно: правильная уходовая терапия (с учетом выраженности воспалительного процесса и экссудации (волдырей, пузырей), а также сухости кожи), топические антигистаминные и глюкокортикостероидные препараты, топические ингибиторы кальциневрина, средства с танином и полидоканолом (при зуде).

Морфотип с глубоким расположением инфильтрата в сетчатом слое дермы (наблюдается при моноППКМ). При моноППКМ эпидермис обычно неизменен, но иногда наблюдается небольшой акантоз, местами межклеточный отек. В базальном и отдельных случаях в нижних отделах шиповатого слоя определяется увеличение содержания пигмента. Дермо-эпидермальная граница четкая. Дерма несколько отечна, усилен сосудистый рисунок, эндотелий сосудов набухший, просветы расширены, иногда заполнены эритроцитами, встречаются отдельные экстравазаты.

У детей клеточный инфильтрат может быть довольно густым и охватывать сосуды в виде муфт. Периваскулярные инфильтраты состоят преимущественно из ТК с примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. ТК овальной и кубоидальной форм. При окраске толуидиновым синим определяется яркая метакромазия цитоплазмы. Большинство ТК встречаются в виде дегранулированных форм со свободно лежащими в тканях гранулами. Контур дегранулированных клеток размыты. Вокруг волосяных фолликулов, сальных и потовых желез наблюдаются скопления ТК (Рисунок 42).

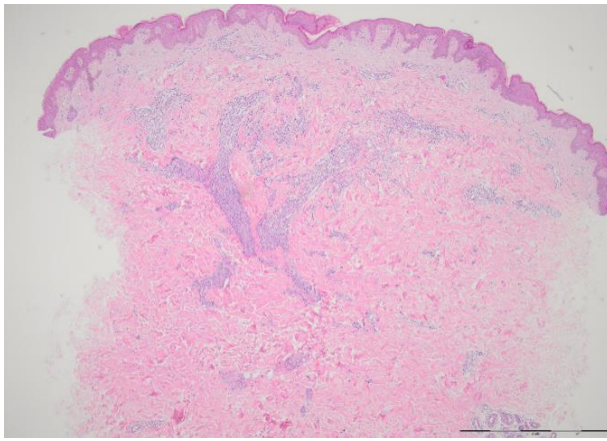
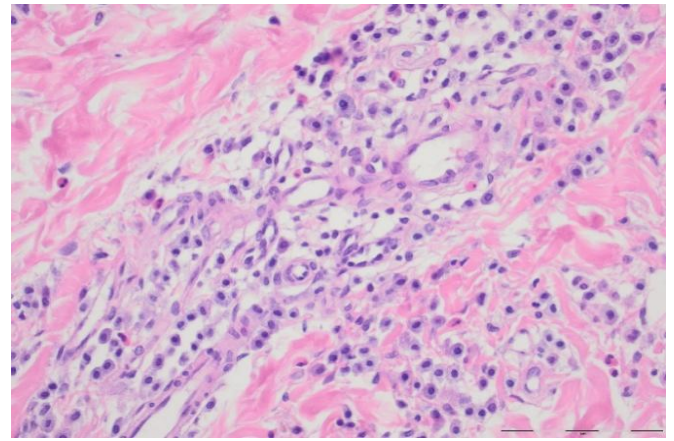
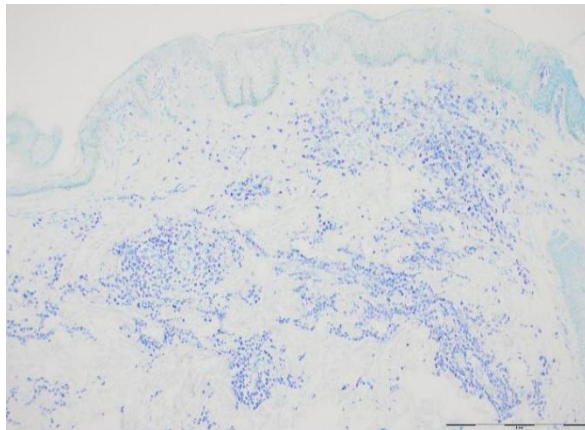
**А****Б****В**

Рисунок 42 – Мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, пациент Д., 17 лет:

А – фрагмент кожи без подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины. В дерме поверхностные и глубокие периваскулярные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40;

Б – инфильтраты образованы тканевыми тучными клетками, в цитоплазме которых присутствуют базофильные гранулы. В составе инфильтратов определяется небольшая примесь эозинофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 400.

В – при окрашивании толуидиновым инфильтрат образован преимущественно тканевыми тучными клетками. Окраска толуидиновым-синим, увеличение x 200

Гистологическая картина при моноППКМ отличается относительной меньшей плотностью инфильтрации ТК сосочкового слоя дермы по сравнению с другими клиническими формами мастоцитоза у детей. Также у детей плотность ТК в пораженной коже значительно выше по сравнению со взрослыми. Кроме того, у взрослых с ППКМ верхняя треть дермы (папиллярная дерма) в наших наблюдениях была менее инфильтрирована ТК [44], что подтверждает фенотипическое сходство

моноППКМ у детей и у взрослых. Таким образом, данное проспективное наблюдение за пациентами может позволяет сделать выводы о прогностическом значении патоморфологического исследования при мастоцитозе у взрослых и детей.

Расположение инфильтрата ТК в сетчатом слое дермы приводит к менее выраженной клинической картине моноППКМ. Преимущественными морфологическими элементами при мономорфном типе являются пятна. Папулезные высыпания встречаются в практике гораздо реже по сравнению с полиморфным типом. При глубоком расположении инфильтрата ТК феномен Дарье отрицательный или сомнителен. Мелкие коричневого цвета пятна при моноППКМ часто путают с меланоформными невусами, хотя их сочетание также частое явление, обусловленное активностью рецептора гена *c-KIT*. Диагноз моноППКМ, преимущественно, формируется на основании патоморфологического исследования по причине слабо выраженных кожных медиаторных симптомов, но преобладания системных (слабость, головные боли, синкопы, кровотечения, ЖКМС, органомегалия). Топическая терапия требует настойчивости и продолжительного использования топических ингибиторов кальциневрина. При отсутствии зуда и волдырей применение ТГКС нецелесообразно. Дерматоскопическое исследование необходимо для проведения дифференциального диагноза высыпаний с невусами, а также контроля за динамикой сосудистого паттерна, особенно выраженного при густых периваскулярных ТК-инфильтратах. Антимедиаторная терапия при моноППКМ должна формироваться на основании результатов лабораторного обследования детей и подростков.

Морфотип с массивным тучноклеточным инфильтратом характерен для ДКМ и «больших» мастоцитом. У больных МК в эпидермисе наблюдается неравномерный акантоз, увеличение содержания меланина в клетках базального и нижних отделах шиповатого слоев. Базальная мембрана четкая. В дерме наблюдается небольшой отек. Просветы сосудов расширены, иногда заполнены

эритроцитами, эндотелий набухший. Массивный клеточный инфильтрат при МК и ДКМ занимает почти всю толщу дермы и доходит до гиподермы. Его основу составляют, главным образом, ТК с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов. Могут встречаться участки со значительным содержанием эозинофилов в инфильтрате [123]. В этих случаях у пациентов с «большими» МК может наблюдаться стойкая эозинофилия в крови. ТК овальной и кубоидальной форм, значительная часть их дегранулирована, контуры размыты, цитоплазма слабо окрашена. В окружающих тканях обнаруживается множество свободнолежащих гранул. Скопления ТК в виде капсулы наблюдаются также вокруг потовых и сальных желез и особенно вокруг волосяных фолликулов. Коллагеновые волокна в верхней части дермы гомогенизированы, фрагментированы, а в более глубоких слоях набухшие. Эластическая сеть полностью отсутствует (Рисунок 43).

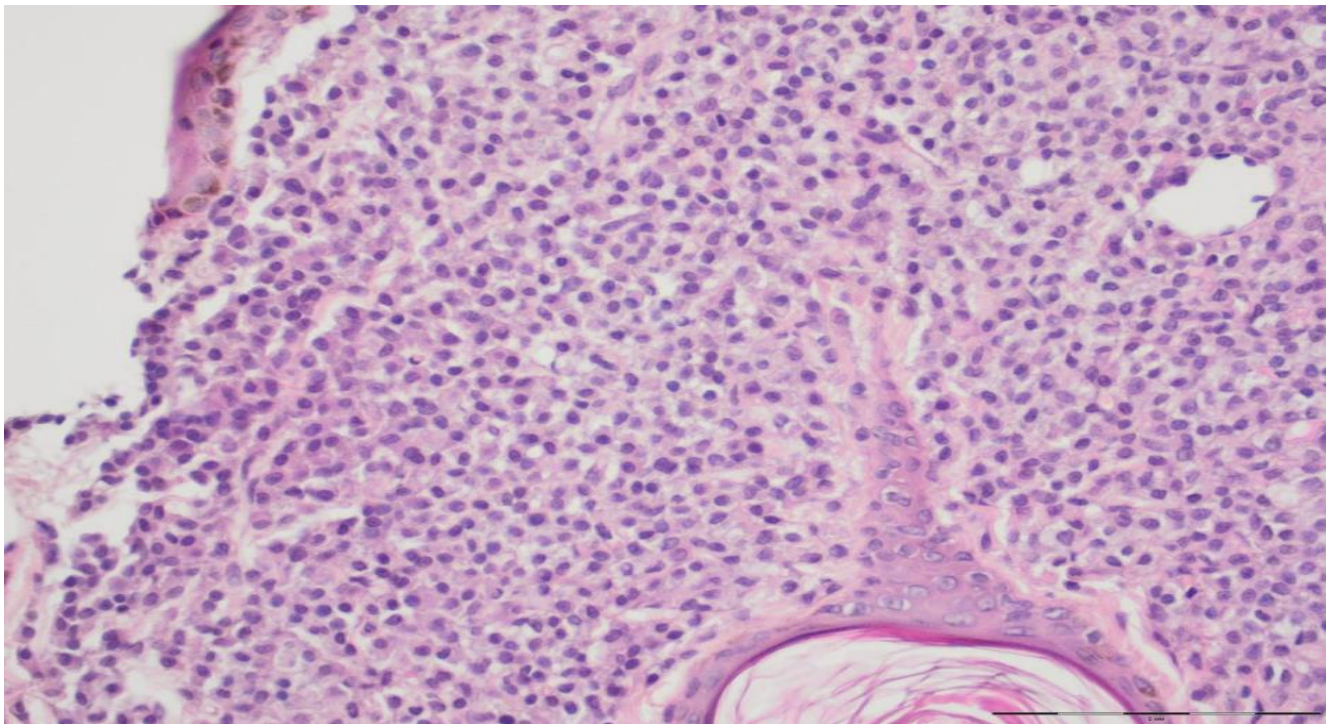


Рисунок 43 – Мастоцитомы кожи. Пациент Р., 1 год.

Фрагмент кожи с участком подкожной жировой клетчатки, выстланный эпидермисом обычной толщины с гиперпигментацией кератиноцитов базального слоя без признаков выпадения пигмента. Диффузная инфильтрация слоев дермы тучными клетками с небольшой примесью лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 400.

Для ДКМ характерна диффузная инфильтрация ТК папиллярной и ретикулярной дермы. Для ДКМ патогномонично развитие субэпидермальных пузырей и фиброза. В то же время, следует учитывать, что фиброз трудно оценить в дерме на ранней стадии заболевания. Кроме того, фиброз кожи никогда не наблюдается в случаях с малым количеством ТК (Рисунок 44). Следовательно, явления фиброза коррелируют с размером, количеством высыпаний и интенсивностью ТК-инфильтрата. Это важно при планировании наружной терапии: первый этап подразумевает назначение ТГКС с дальнейшим переходом на второй этап с включением ТИК.

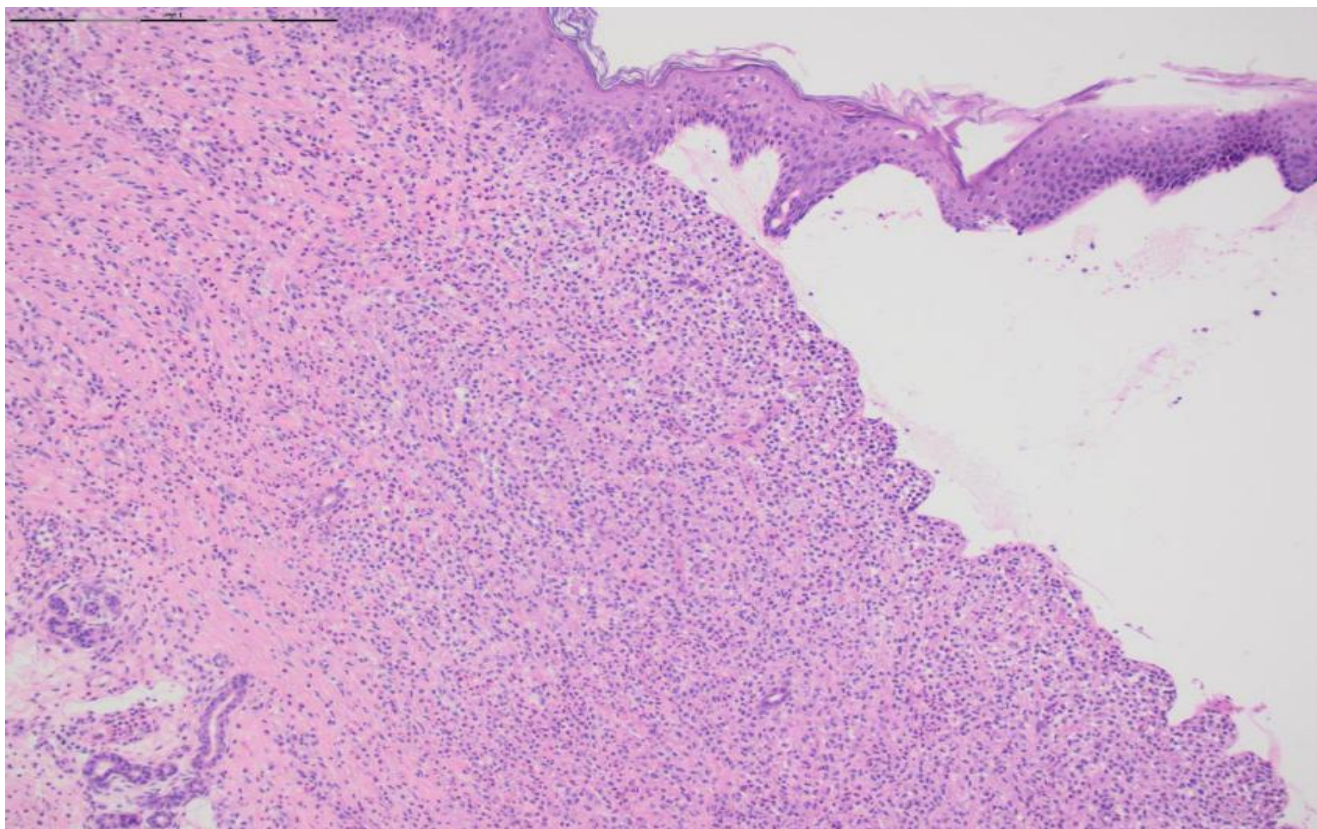


Рисунок 44 – Диффузный кожный мастоцитоз. Пациент С., 2 месяца. Морфологическое исследование биоптата кожи. Плотный лимфомоноцитарный инфильтрат в верхней половине дермы. Отслойка эпидермиса с формированием субэпидермального пузыря.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x100

Фиброз как этап регресса МК и очагов ДКМ мы отслеживали с помощью дерматоскопического исследования. Динамическое наблюдение очагов с помощью

дерматоскопии – абсолютно нетравматичный и психологически приемлемый вариант для детей любого возраста.

При формировании фиброза снижается выраженность медиаторных симптомов, связанных с дегрануляцией ТК, и мастоцитома переходит в стадию «зрелой мастоцитомы». Стадия фиброза клинически особенно заметна при дерматоскопическом исследовании «больших» мастоцитом (более 2 см в диаметре).

3.4.1. Обоснование проведения дерматоскопического исследования в диагностике и динамическом наблюдении детей с разными морфотипами кожного мастоцитоза

При моноППКМ дерматоскопическое исследование необходимо для проведения дифференциального диагноза между мастоцитозом и заболеваниями, сопровождающимися нарушением пигментации.

Были проанализировали дерматоскопические и патоморфологические паттерны у 33 детей и подростков с моноППКМ.

У всех наблюдаемых детей (n=6) высыпания на коже туловища и нижних конечностей были внешне сходны с невусами и долгое время не привлекали внимание родителей пациентов (Рисунок 45А). Феномен Дарье был отрицательный или сомнителен (Рисунки 45 Б,В, 46Б). При данном типе мастоцитоза патоморфологическое исследование биоптата необходимо для подтверждения диагноза.

При раздражении элементов наблюдалась незначительная гиперемия, волдырь не образовывался. Динамика изменения выраженности сосудистого рисунка при выполнении феномена Дарье была хорошо заметна при дерматоскопическом исследовании (Рисунок 47А, Б).

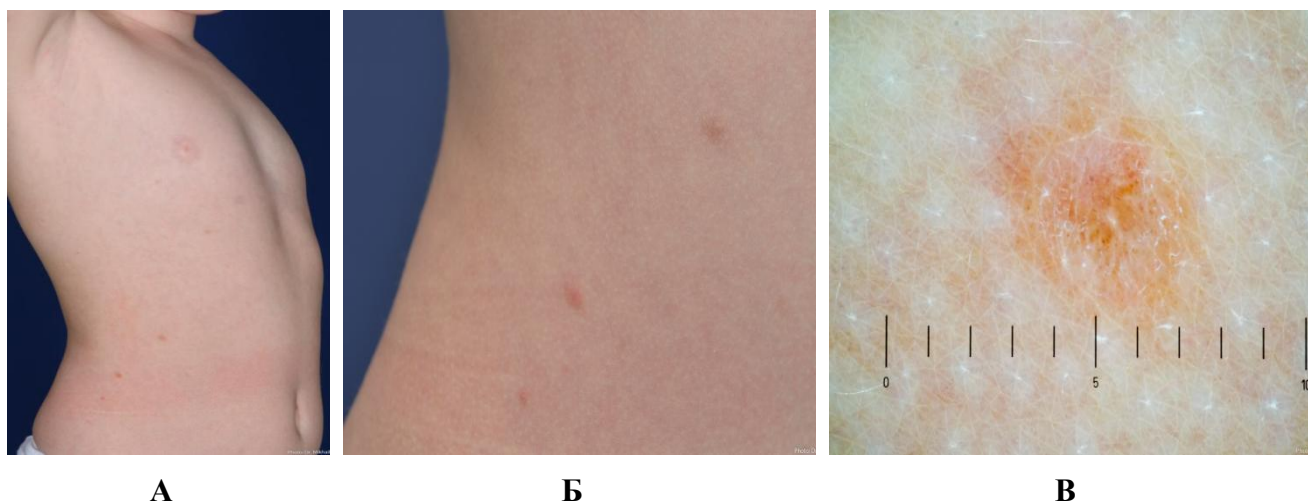


Рисунок 45 – Мономорфные пятнистые высыпания на коже туловища у девочки 7 лет:
 А – в покое;
 Б – при трении легкое покраснение;
 В – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды, слабовыраженная эритема

Характерные признаки дерматоскопической и гистологической картины у детей с моноППКМ (n=6) отражены в Таблице 62 и на Рисунках 45–47.

Таблица 62 – Частота выявления дерматоскопических признаков у детей мужского и женского пола с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Пол	Светло-коричневые, коричневые бесструктурные области	Желто-коричневые бесструктурные области	Слабо выраженный сосудистый паттерн (точечные сосуды, слабовыраженная эритема)
Мужской (n=3)	2 (66, 7%)	1(33,3%)	2 (66,7%)
Женский (n=3)	-	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Итого (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	5 (83,3%)

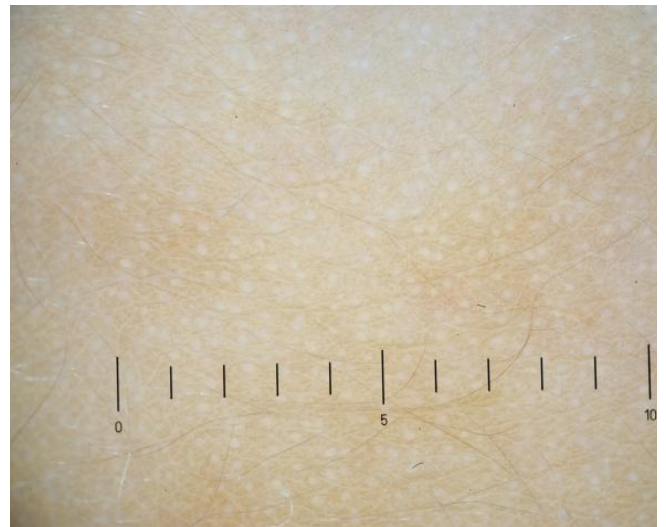
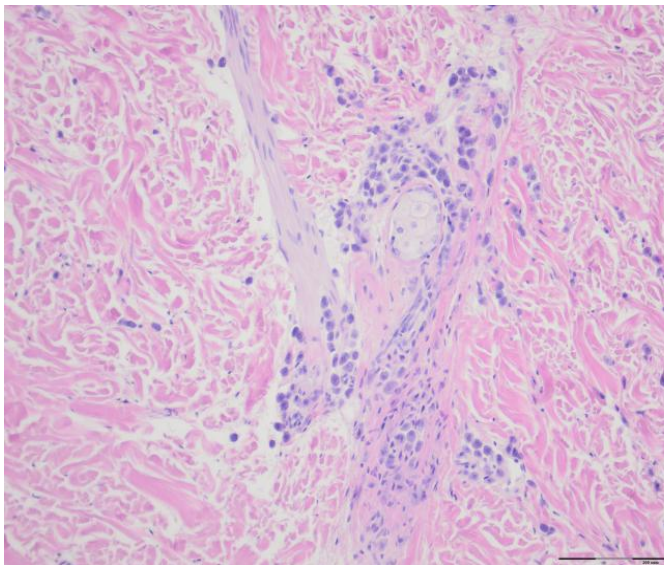
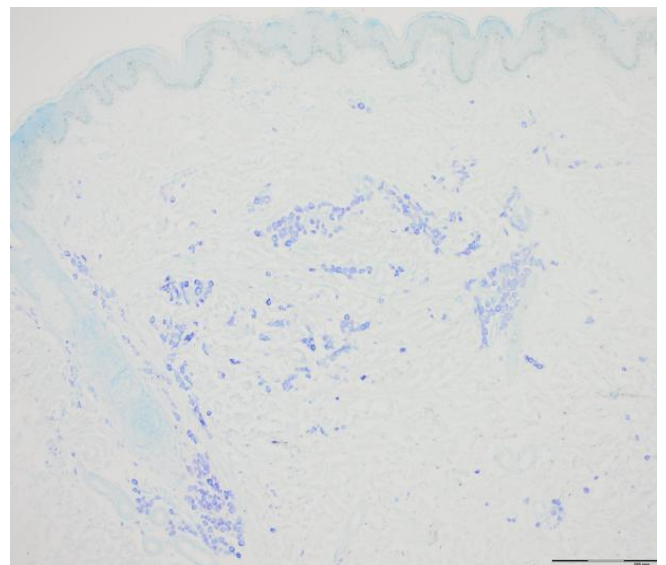
**А****Б****В****Г**

Рисунок 46 – Мономорфные высыпания на коже нижних конечностей:

А – клиническая картина;

Б – дерматоскопическая картина: светло-коричневые бесструктурные области;

В – клетки инфильтрата расположены в сетчатом слое дермы, группируются вокруг сосудов и придатковых структур, окраска гематоксилин-эозином, увеличение x200;

Г – показано преобладание в составе инфильтрата, локализованного в сетчатом слое дермы, тучных клеток, окраска толуидиновым синим, увеличение x100

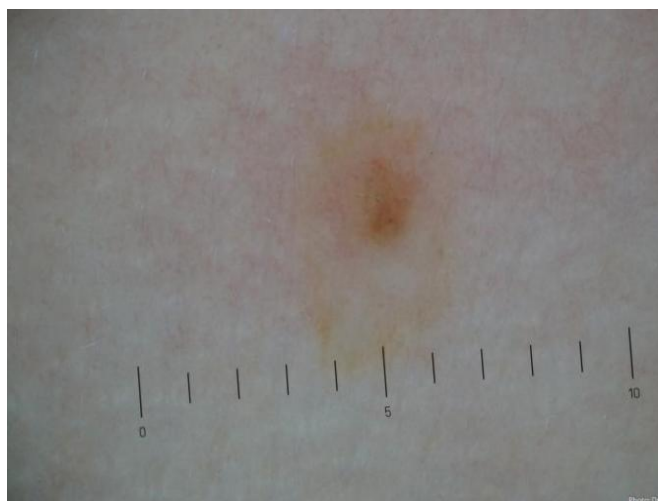
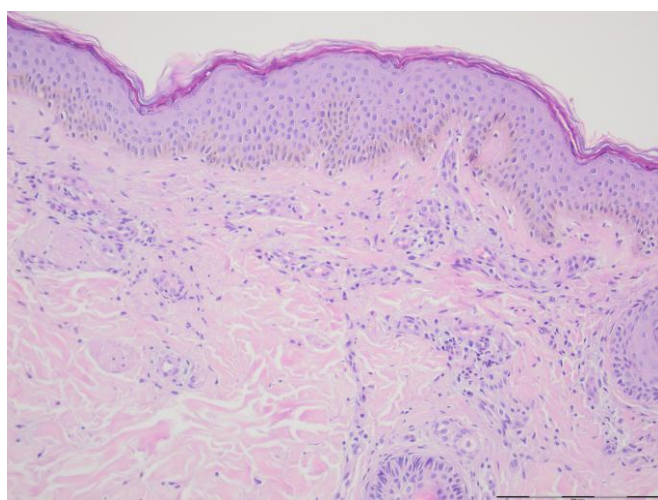
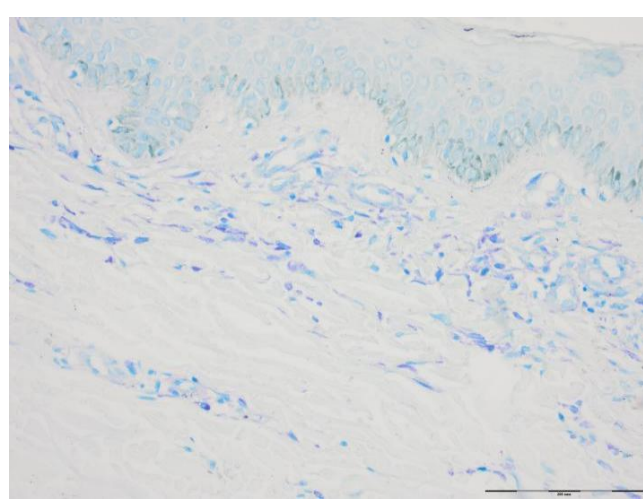
**А****Б****В****Г**

Рисунок 47– Мономорфный тип ППКМ:

А – дерматоскопическая картина очага в покое;

Б – дерматоскопическая картина очага при определении феномена Дарье;

В – клетки инфильтрата локализуются преимущественно периваскулярно в верхних отделах дермы,

окраска гематоксилин-эозином, увеличение x100;

Г – тучные клетки в составе инфильтрата,

окраска толудиновым синим, увеличение x100

При дерматоскопическом исследовании мономорфных высыпаний у подростков в пятнистых элементах выявлены бесструктурные области желто-коричневого цвета, пигментация по типу псевдосети (Рисунок 48 Б, В), слабо или умеренно выраженный сосудистый паттерн ассиметричного характера (Рисунок 49 Б), умеренная эритема в прилегающих областях. У всех

пациентов, независимо от возраста в очагах визуализировались сохраненные придатки кожи и неизмененные стержни пушковых волос. Частота выявления дерматоскопических признаков в пятнистых мономорфных элементах отражена у подростков с моноППКМ в Таблице 63.

Таблица 63 – Частота выявления дерматоскопических признаков у подростков мужского и женского пола с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Пол	Дерматоскопические признаки			
	<i>Желто-коричневые, коричневые бесструктурные области</i>	<i>Ретикулярные линии, псевдосеть (коричневые линии, расположенные в виде сетки)</i>	<i>Желто-коричневые бесструктурные области с периферической эритемой</i>	<i>Сосудистый паттерн (линейные сосуды, ретикулярные сосуды, точечные сосуды)</i>
Мужской (n=20)	20 (100,0%)	18 (90,0%)	17 (85,0%)	4 (20,0%)
Женский (n=7)	7 (100,0%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)
Итого	27 (100,0%)	21 (77,8%)	20 (74,1%)	9 (33,3%)

Клинический феномен Дарье с образованием волдыря выявлялся у 9 подростков (4 мужского пола и 5 – женского), при дерматоскопическом исследовании – у 15 пациентов (13 мужского пола и 2 – женского).

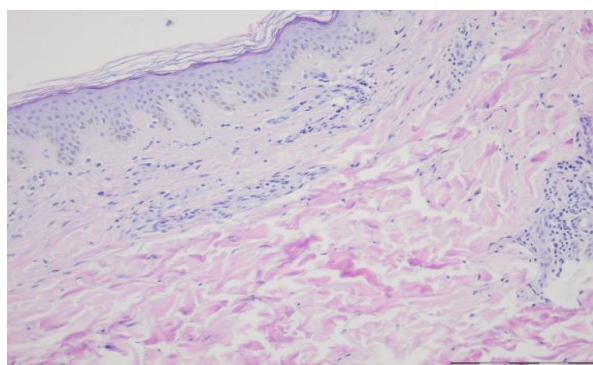
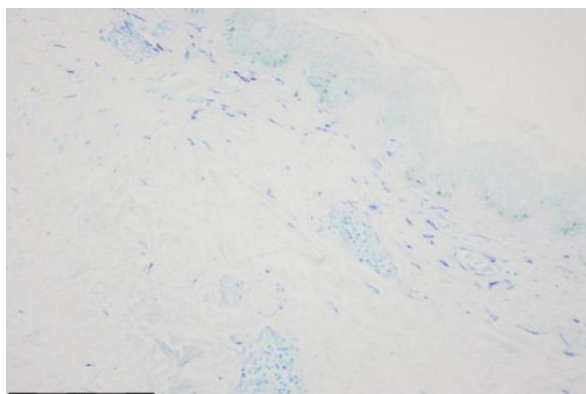
**А****Б****В****Г****Д**

Рисунок 48 – Пациентка с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, 17 лет:

А – мономорфные высыпания на коже спины;

Б – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды;

В – дерматоскопическая картина: псевдосеть;

Г – в дерме определяются периваскулярные инфильтраты вокруг сосудов поверхностного и глубокого сплетения, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$;

Д – в инфильтрате определяется примесь ТК вытянутой формы, которые на отдельных участках распространяются интерстициально, окраска толуидиновым синим, увеличение $\times 200$

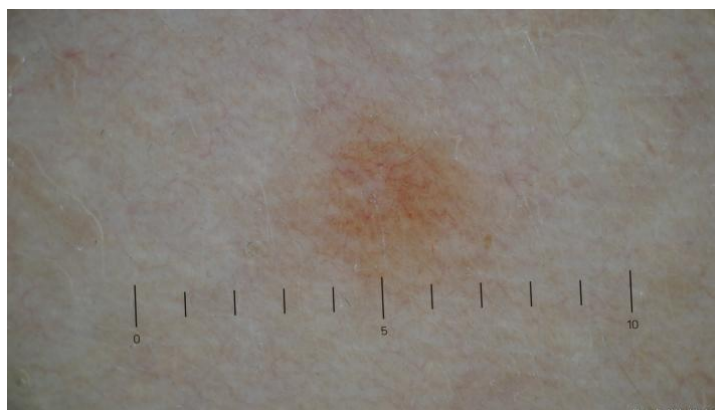
**А****Б****В**

Рисунок 49 – Пациентка с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, 17 лет:

А – мономорфные высыпания на коже живота;

Б – дерматоскопическая картина: желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярная сосудистая сеть, точечные сосуды; В – дерматоскопическая картина: умеренная эритема в прилегающих областях

В Таблице 64 проведен клинический анализ высыпаний на коже при моноППКМ, который был сопоставлен с дерматоскопическими и патоморфологическими признаками.

Таким образом, у детей и подростков с установленным диагнозом моноППКМ («взрослый» тип) глубокое расположение инфильтрата соответствует маловоспалительному или невоспалительному характеру кожного процесса (пигментные пятна). Поздний дебют процесса у подростков, небольшое число воспалительных элементов (от 20 до 40 элементов) коррелировали с морфотипом с глубоким расположением инфильтрата ТК ($rs=0,385$, $p<0,05$). Морфотип

с глубоким расположением ТК-инфильтрата является предиктором формирования системного процесса (ОШ=0,98, 95% ДИ: 0,86–1,12; $p<0,05$).

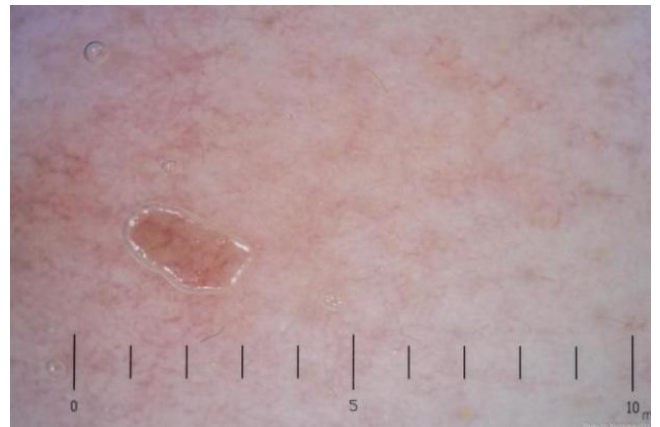
Таблица 64 – Корреляция дерматоскопических и патоморфологических признаков мономорфных высыпаний при мономорфным типе пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Макроскопические характеристики высыпаний	Дерматоскопические паттерны	Патоморфологические признаки
Невоспалительные пигментные пятна (преимущественно у детей)	Светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды	Эпидермис нормальной толщины, гиперпигментация базального слоя без признаков выпадения пигмента. Инфильтраты из ТК в сосочковом и, преимущественно, в сетчатом слое дермы (Рисунок 46)
Невоспалительные пигментные пятна у подростков	Светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярные коричневые линии, псевдосеть, умеренная эритема в прилегающих областях, реже – линейные и точечные сосуды	Эпидермис нормальной толщины, гиперпигментация базального слоя без признаков выпадения пигмента. Инфильтраты из ТК в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Поверхностные периваскулярные инфильтраты в сосочковом слое дермы
Воспалительные красно-коричневые пятна, папулы (подростки)	Желто-коричневые бесструктурные области, ретикулярные коричневые линии, псевдосеть, линейные сосуды, образующие ретикулярный узор, точечные сосуды, эритема различной степени выраженности	Поверхностные периваскулярные инфильтраты в сосочковом слое дермы, инфильтраты в сосочковом и сетчатом слоях дермы (Рисунок 47)

У грудных детей при дебюте ППКМ (полиморфный вариант) в элементах отмечался постепенный переход розового цвета в желтоватое окрашивание очага (симптом «радуги»). Пигментный паттерн отсутствовал (Рисунок 50А). При плотном нажиме инструментом ретикулярный сосудистый рисунок становился отчетливо виден за счет усиления окраски эритематозного фона и появления сети из расширенных сосудов (Рисунок 50 Б).



А



Б

Рисунок 50 – Симптом «радуги» у грудного ребенка с полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза:

А – при минимальном нажиме дерматоскопом; Б – при плотном нажиме

Таким образом, при анализе дерматоскопической картины полиППКМ с расположением ТК-инфильтрата в папиллярной дерме характерны различной степени выраженности сосудистые паттерны с постепенным формированием через несколько лет пигментной псевдосети. При отсутствии топической противовоспалительной терапии сосудистые паттерны не исчезают, более того, они сопровождают пигментный паттерн.

Дерматоскопические паттерны морфотипа с массивным клеточным инфильтратом и клиническими буллезными высыпаниями зависят от степени выраженности фиброза.

Основные дерматоскопические признаки полиморфного типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза представлены в Таблице 65.

Таблица 65 – Основные дерматоскопические признаки полиморфного типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Этапы патологического процесса	Первичные морфологические элементы	Дерматоскопические признаки в покое	Дерматоскопические признаки при надавливании
Дебют высыпаний	Пятна, папулы, уртикарии	Симптом «радуги», эритематозный фон, линейные сосуды, желтоватое окрашивание	Преимущественно ярко-розовый фон, расширенные сосуды, образующие сосудистую сеть
Давность элементов > 1 года на фоне антимедиаторной терапии	Пятна, папулы	Светло-коричневые и желтоватые пятна, светло-коричневая пигментная сеть, розоватый эритематозный фон выражен слабо или отсутствует	Розоватый эритематозный фон, единичные расширенные сосуды
Давность элементов > 1 года при отсутствии терапии	Пятна, папулы, уртикарии	Симптом «радуги», периферическая гиперпигментация, белая бесструктурная центральная область	Преимущественно ярко-розовый фон, расширенные сосуды,

Основные дерматоскопические признаки мастоцитомы кожи представлены в Таблице 66.

До начала терапии при мастоцитоме наблюдаются желтые, желтовато-розовые или белые бесструктурные области на желтом фоне, что указывает на компактную инфильтрацию дермы тучными клетками (Рисунок 51).

Таблица 66 – Основные дерматоскопические признаки мастоцитомы кожи

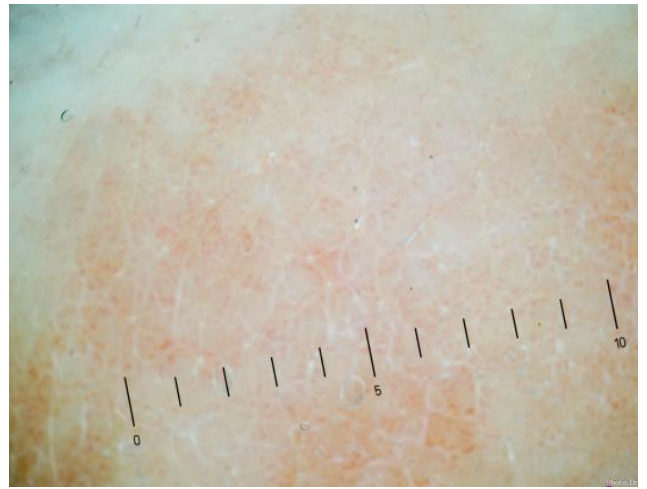
Этапы патологического процесса	Первичные морфологические элементы	Дерматоскопические паттерны в покое	Дерматоскопические паттерны при давлении
Дебют мастоцитомы	Папула, бляшка	Симптом «радуги», линейные сосуды, желтоватое окрашивание	Белая или желтовая бесструктурная область, точечные сосуды, эритема по периферии
«Зрелая» мастоцитома на фоне топической терапии	Пятна, папулы	Светло-коричневое и желтоватое окрашивание, светло-коричневая пигментная псевдосеть по периферии. Розоватый эритематозный фон выражен слабо или отсутствует	Розоватый эритематозный фон, единичные расширенные или точечные сосуды. Феномен Дарье слабо выражен
«Зрелая» мастоцитома с формированием пузырей	Папула, бляшка	Бесструктурное белое окрашивание, периферическая эритема, пигментная псевдосеть	Розоватый эритематозный фон, единичные расширенные сосуды. Феномен Дарье слабо выражен

При проведении лечения или в течение нескольких лет постепенно формируются коричневые бесструктурные области, которые гистологически соответствуют пигментации на уровне базального слоя эпидермиса, тогда как сосудистый рисунок указывает на расширение дермальных сосудов. На фоне проводимой противовоспалительной терапии очаги больших размеров становятся

менее инфильтрированные, но при дерматоскопическом исследовании сохраняется умеренно выраженный сосудистый паттерн (Рисунок 52).



А



Б

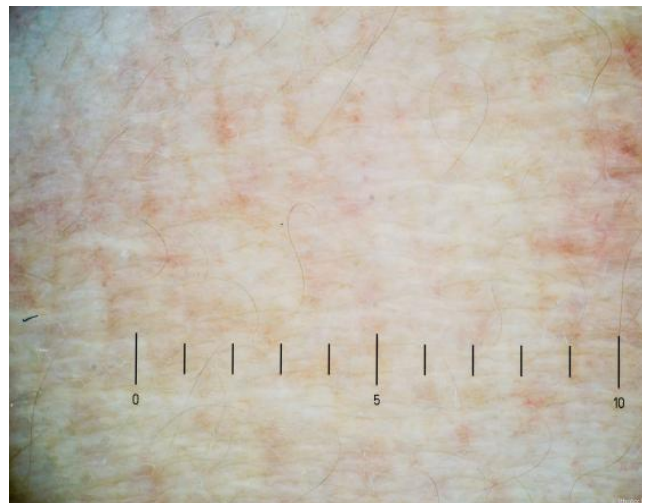
Рисунок 51 – Мастоцитома у ребенка 5 мес. до лечения:

А – бляшка в аксиллярной области;

Б – дерматоскопическая картина



А



Б

Рисунок 52 – Мастоцитома у ребенка через 2 года на фоне проводимой терапии:

А – бляшка в аксиллярной области;

Б – дерматоскопическая картина в динамике

Постановка диагноза ДКМ у новорожденных и грудных детей требовала проведения сложного процесса дифференциальной диагностики.

Для клинической картины ДКМ свойственно развитие эритродермии и пахидермии, характеризующихся утолщением кожи по типу «апельсиновой корки» с образованием субэпидермальных пузырей в результате массивной инфильтрации кожи ТК. У всех детей определяются резко выраженный дермографизм и феномен Дарье–Унны. Любое незначительное раздражение кожи провоцирует выброс воспалительных медиаторов ТК. Как следствие, развивается генерализованное покраснение кожи и формирование многочисленных волдырей и пузырей. Спонтанное образование пузырей наблюдается у всех пациентов с ДКМ и может быть первым проявлением заболевания (Рисунок 53, 54). Дерматоскопическая картина в первый год жизни характеризуется интенсивным желтым и желто-розовым окрашиванием очагов с формированием в центре очага бесструктурных белых областей на месте образования пузыря (Рисунок 53).



Рисунок 53 – Дерматоскопическая картина очага при диффузном кожном мастоцитозе до лечения

Светло-коричневые пятна и пигментная псевдосеть до лечения, определяющиеся в других вариантах КМ, у детей с ДКМ не наблюдались. Это может помочь дифференцировать ДКМ от ППКМ (отсюда происхождения термина «пигментная крапивница»).



Рисунок 54 – Высыпания при диффузном кожном мастоцитозе у ребенка 3 месяцев на коже туловища и головы

Для дифференциальной диагностики пузырных высыпаний при ДКМ показано проведение ИГХ-исследование. Для проведения этого исследования применяют парафиновые срезы, растянутые на полилизинных предметных стеклах, полученные из биоптатов кожи, фиксированных в формалине. В этом случае преимущество для пациента заключается в том, что исследование может быть выполнено без необходимости получения дополнительной биопсии [28]. Использование антител против триптазы и/или CD117 является рекомендуемым

ИГХ-маркером ТК для оценки и количественного определения их в биоптатах кожи (Рисунок 55).

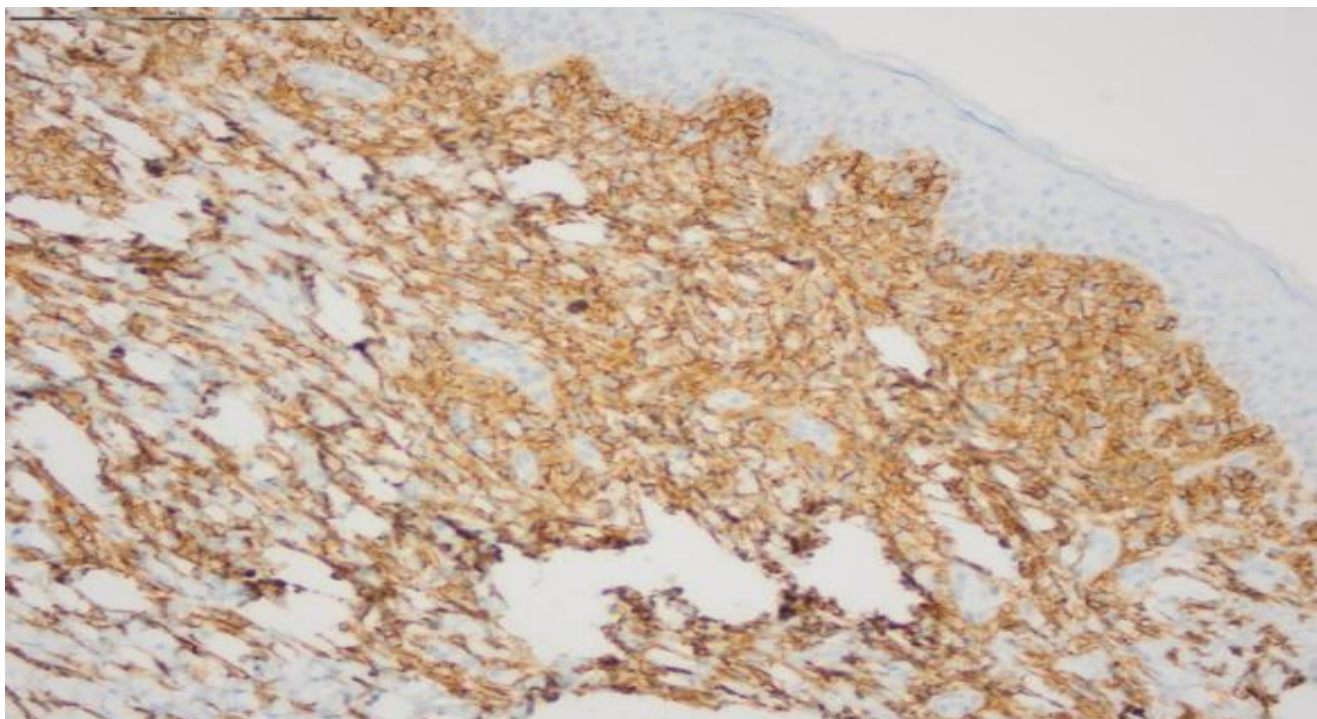


Рисунок 55 – Диффузный кожный мастоцитоз.

Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD117, выраженная позитивная реакция на подавляющем большинстве клеток инфильтрата, увеличение x100

В динамике на фоне терапии при дерматоскопическом исследовании очагов у больных ДКМ в течение первых трех лет в центре очага можно наблюдать формирование белой бесструктурной области фиброза с периферической эритемой в сочетании желтоватым окрашиванием и красными точками [121] (Рисунок 56).

При дальнейшем наблюдении детей мы наблюдали уменьшение воспалительных явлений с формированием слабовыраженной поствоспалительной пигментацией (Рисунок 57). После трехлетнего возраста интенсивность сосудистого паттерна снижается и к взрослому возрасту исчезает. Пигментная псевдосеть в отличие от ППКМ в очагах ДКМ не формируется. Придатки кожи (волосяные фолликулы) сохранены, но в меньшем количестве по сравнению со здоровой кожей.

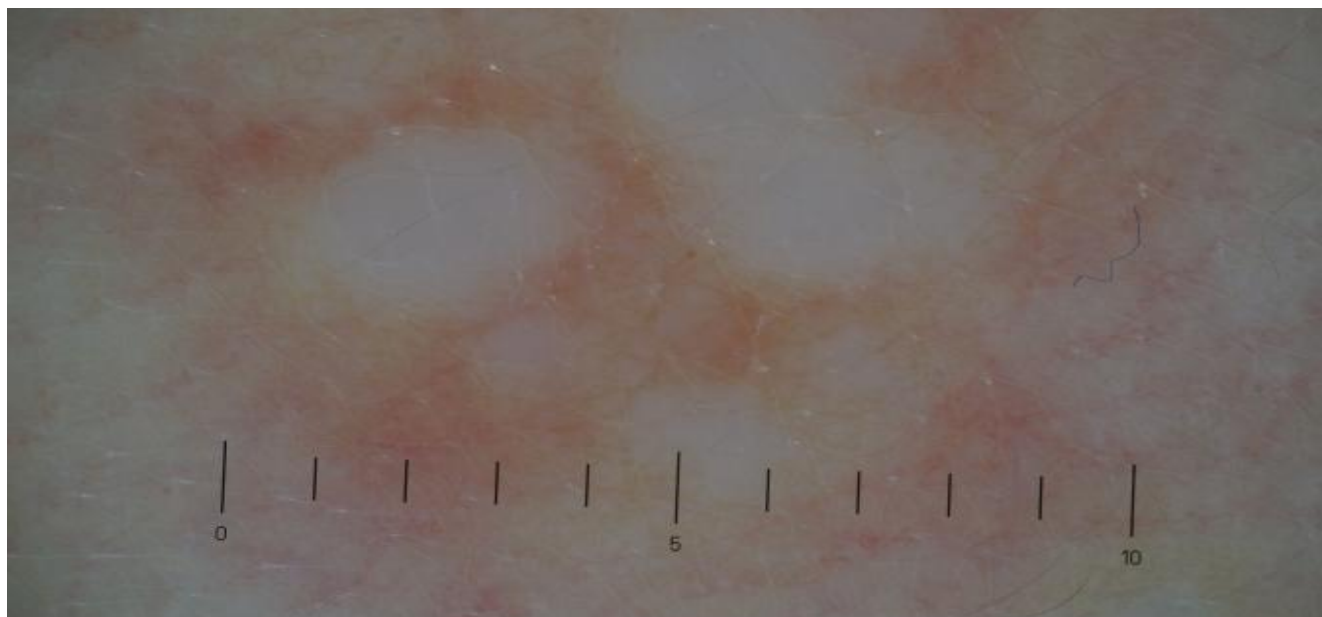


Рисунок 56 – Дерматоскопическая картина начального формирования фиброза в воспалительных очагах диффузного кожного мастоцитоза

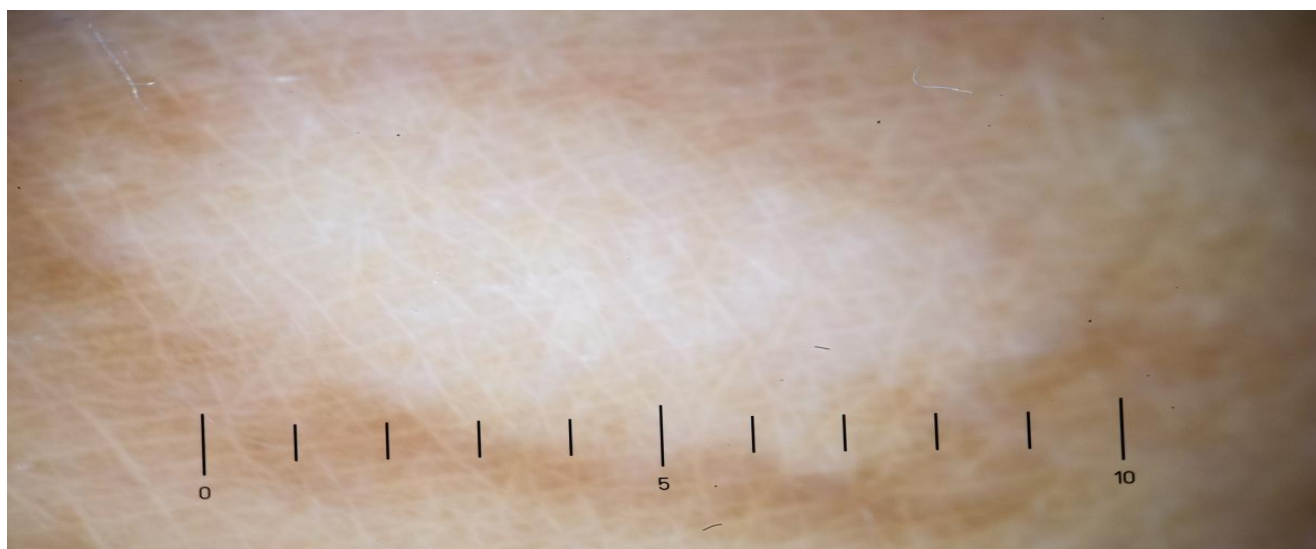


Рисунок 57 – Дерматоскопическая динамика формирования фиброза и вторичной периферической пигментации после купирования воспалительных явлений в очаге диффузного кожного мастоцитоза

3.4.2. Дерматоскопические и морфологические особенности феномена Дарье

Растирание /поглаживание кожи шпателем или другие спонтанные механические воздействия (трение одеждой, подгузником, нажим дерматоскопом)

вызывают реакцию в очаге КМ с формированием отека и уртикарий, называемую феноменом (признаком) Дарье-Унны, которая является важным специфическим диагностическим признаком мастоцитоза кожи [111, 292].

Таблица 67 – Соответствие дерматоскопических и патоморфологических признаков при феномене Дарье

Макроскопические характеристики высыпаний	Дерматоскопические паттерны	Патоморфологические признаки
Высыпания КМ в покое (без феномена Дарье)	Светло-коричневые и желто-коричневые бесструктурные области, точечные сосуды, желто-розовый или эритематозный фон	Эпидермис нормальной толщины, гиперпигментация базального слоя без признаков выпадения пигмента. Инфильтраты из ТК в сосочковом и/или в сетчатом слое дермы. Незначительная периваскулярная лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация.
Высыпания на фоне феномена Дарье	Ярко-розовый фон, расширенные сосуды, образующие сосудистую сеть (ретикулярные сосуды)	В сосочковом слое дермы – легкий или умеренный отек. ТК были дегранулированы с редкими внутрицитоплазматическими гранулами. Периваскулярная эозинофильная инфильтрация

Известно, что синтез субстанции Р происходит в ТК и является одним из важнейших хемоаттрактантов эозинофилов [182, 280]. Исследованиями выявлено, что ТК индуцируют развитие воспалительных реакций путем дегрануляции с высвобождением протеаз, лейкотриенов, липидных медиаторов и гистамина, дополнительно привлекая эозинофилы в ткани [284, 292, 297].

Таким образом, медиаторы ТК и субстанция Р играют роль индуктора в формировании эозинофильной инфильтрации при мастоцитозе с положительным

феноменом Дарье. Терапия пациентов, связанная с выраженностью феномена Дарье, должна быть связана не только с применением антигистаминных препаратов, ТГКС [304], но и средств, направленных на ингибицию субстанции Р. К ним относятся ингибиторы кальциневрина (1% крем пимекролимус и 0,03%, 0,1% мазь такролимус) [157, 305].

Таким образом, характер инфильтрата ТК в очагах КМ объясняет неоднородность морфологии высыпаний (особенности клинических проявлений на коже) при различных формах и типах КМ.

Выраженная интенсивность и массивность инфильтрации дермы ТК и ее глубина объясняет формирование фиброза при ДКМ и мастоцитоме, а также тенденцию к формированию субэпидермальных пузырей до возраста 3–5 лет. Именно буллезные формы ДКМ требуют проведения ИГХ для проведения дифференциального диагноза с другими пузырными дерматозами.

При полиППКМ при патоморфологическом исследовании формирование фиброза в очагах не наблюдалось. Поверхностное расположение инфильтрата ТК формирует полиморфизм клинических проявлений, но появление пузырей в подавляющем большинстве случаев прекращается к 1–2 годам жизни ребенка. Феномен Дарье чаще положительный.

При моноППКМ наличие инфильтрата ТК в глубоких слоях дермы способствует формированию скудных клинических проявлений, а также отрицательному, слабовыраженному или вариабельному феномену Дарье. Гистологическое исследование биоптата и ИГХ при моноППКМ позволяет упростить сложный путь к постановке диагноза «мастоцитоз в коже» или индолентного СМ, при ДКМ – провести дифференциальный диагноз с другими жизнеугрожающими буллезными дерматозами у новорожденных и грудных детей.

Большинство согласительных документов, которые касаются критериев диагностики мастоцитоза, определяют в качестве основных для КМ положительный феномен Дарье, мультифокальные или диффузные инфильтраты ТК в дерме, отсутствие критериев СМ [60, 106, 136, 137]. Вторым критерий — определение мультифокальных или диффузных инфильтратов ТК в дерме. В мире

до сих не существует фиксированного порогового значения, определяющего количество ТК при КМ. Кроме того, у некоторых пациентов с кожными поражениями количество ТК может находиться в пределах нормы [8, 22, 27, 44]. В связи с этим проведенная нами в детской практике систематизация патоморфологических признаков носит не только диагностический, но и прогностический характер. Кроме того, в согласительных документах указано, что для постановки диагноза КМ проведение гистологического исследования кожи необязательно, поэтому при классической картине, дерматологи могут использовать для диагностики и динамического наблюдения дерматоскопическое исследование.

Дерматоскопическое исследование высыпаний в динамике позволило выявить особенности картины очагов КМ до лечения (выраженное желтое окрашивание, симптом «радуги», интенсивный эритематозный фон) и сопоставить с патоморфологическими признаками. Дерматоскопические паттерны при любой форме КМ позволяют оценить медиаторную активность ТК по динамике выраженности сосудистых и пигментных паттернов на фоне проводимой терапии.

3.5. Результаты лабораторных методов исследования у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

3.5.1. Анализ уровней базальной сывороточной триптазы

Сывороточная триптаза является важным лабораторным показателем, используемым в диагностике болезней ТК, в том числе кожного мастоцитоза у детей [3, 5].

Медианный базальный уровень триптазы для всей группы (n=202) составил 5,09 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). У 35 (17,3%) пациентов было выявлено превышение значений сывороточной триптазы выше 11,0 мкг/л, у 15 (7,4%) – выше 20,0 мкг/л (Таблица 68).

Таблица 68 — Распределение пациентов по клиническим формам и типам кожного мастоцитоза и уровням триптазы в сыворотке периферической крови (абсолютные значения, %)

Клиническая форма / тип КМ	Диапазоны уровней сывороточной триптазы, мкг/л			Итого
	0-11,0	11,0–19,9	20,0-60,0	
Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз				
ПолиППКМ	51	16	7	77 (38,1%)
МоноППКМ	29	9	5	43 (21,3%)
Мастоцитомы кожи				
МК (множественные и размер более 2 см)	39	7	1	47 (23,3%)
МК размер менее 1 см	29	1	-	30 (14,8%)
ДКМ	1	2	2	5 (2,5%)
Итого	152 (75,3%)	35 (17,3%)	15 (7,4%)	202 (100,0%)

Показатели концентрации фермента в контрольной группе не выходили за пределы верхнего нормального значения 11,0 мкг/л. Медианный уровень фермента в контрольной группе составил 2,55 мкг/л (диапазон 0,8–4,57 мкг/л). Показатель моды (M_o) – 2,1 мкг/л.

На Рисунке 58 представлена сравнительная характеристика значений триптазы у детей с полиППКМ, моноППКМ и в контрольной группе.

При сопоставлении содержания триптазы в сыворотке крови пациентов всех исследуемых групп выявлены достоверные различия концентрации фермента между группами ППКМ (моноППКМ, полиППКМ) и контрольной группой ($p < 0,05$). Медианный уровень триптазы у всех детей с ППКМ без деления на подтипы составил 8,7 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). Наиболее выраженные различия отмечались между показателями уровня фермента у детей с мономорфным типом ППКМ - Me 10,9 [5,66; 16,8] мкг/л (диапазон 2,84–46,3 мкг/л) и в контрольной группе ($\chi^2=50,89$, $p < 0,01$). Значения Me 6,1 (диапазон 1,3–57,0) мкг/л у детей с полиморфным типом ППКМ также были достоверно выше, чем в

контрольной группе ($\chi^2=31,41$, $p<0,05$). Таким образом, выявлена сильная корреляционная связь между уровнями триптазы и типом ППКМ ($r_s=0,849$, $p<0,01$).

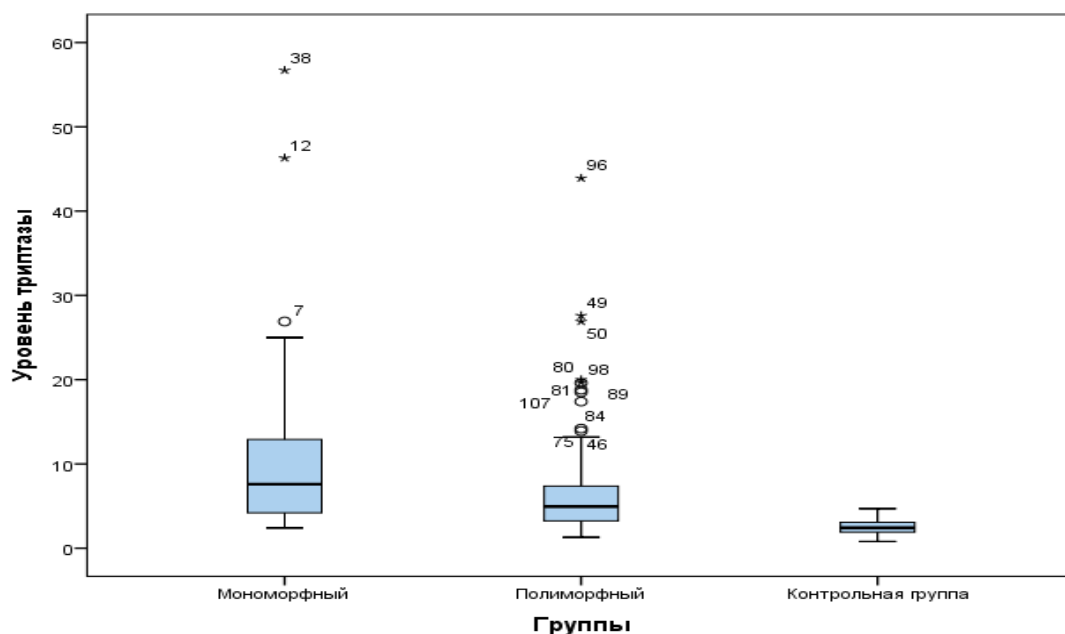


Рисунок 58 – Сравнение уровня триптазы в сыворотке периферической крови (мкг/л) у пациентов с поли-/мономорфными типами пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом и в контрольной группе

Анализ уровней триптазы у пациентов с моноППКМ имеет важное значение для дальнейшего прогнозирования течения заболевания, поскольку именно при данном клиническом типе существует риск трансформации процесса в индолентный системный мастоцитоз. Распределение с разными типами ППКМ в зависимости от пола отражено в Таблице 69.

Таблица 69 – Распределение пациентов с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом, у которых проанализированы значения базального уровня сывороточной триптазы, по полу (абсолютные значения)

Клинический тип ППКМ	Пол		Итого
	Мужской	Женский	
МоноППКМ	18	25	43
ПолиППКМ	47	30	77
Всего	65	55	120

На Рисунке 59 отражены уровни триптазы у 65 мальчиков и 55 девочек без разделения по типам ППКМ. Различия в исследуемых выборках недостоверны ($p=0,995$).

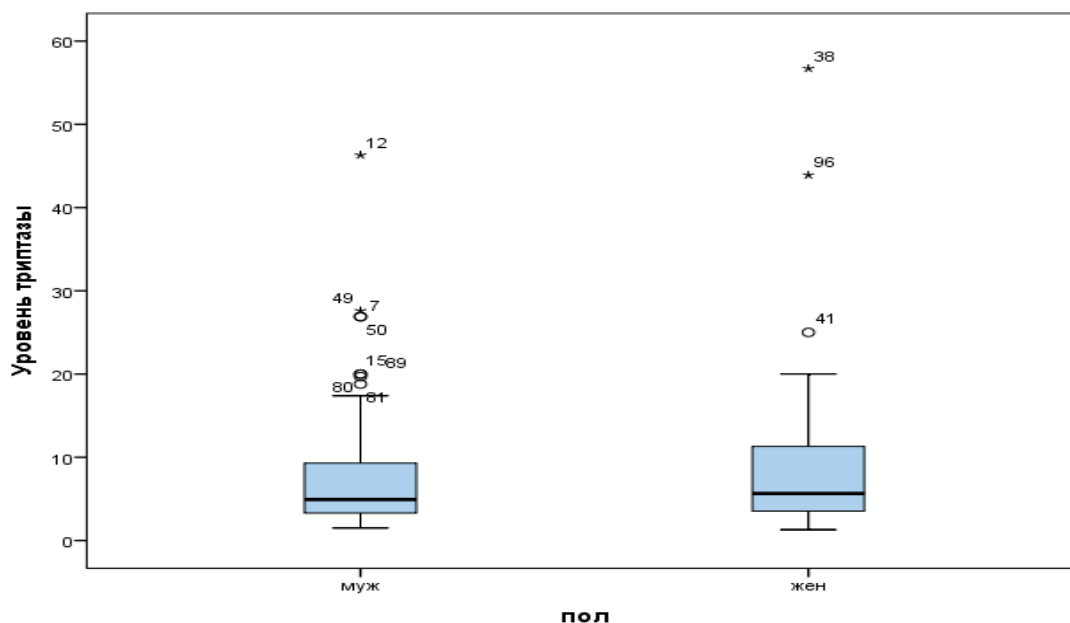


Рисунок 59 – Сравнительные показатели уровней триптазы в сыворотке периферической крови (мкг/л) у мальчиков ($n=65$) и девочек ($n=55$) с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом

В то же время при анализе уровней триптазы в зависимости от пола и клинического типа ППКМ у детей и подростков с мономорфным типом были определены более высокие значения фермента (Рисунок 60). Критическое значение критерия Колмогорова-Смирнова для независимых выборок $\lambda_{0,05}$ составило 1,32, эмпирическое – 1,83. Таким образом, $\lambda=1,83 > 1,32$, следовательно, нулевая гипотеза («уровни триптазы являются одинаковыми в исследуемых выборках») была отклонена, и рассматриваемые группы детей (моноППКМ и полиППКМ) достоверно отличались друг от друга ($\chi^2=43,77$, $p=0,038$).

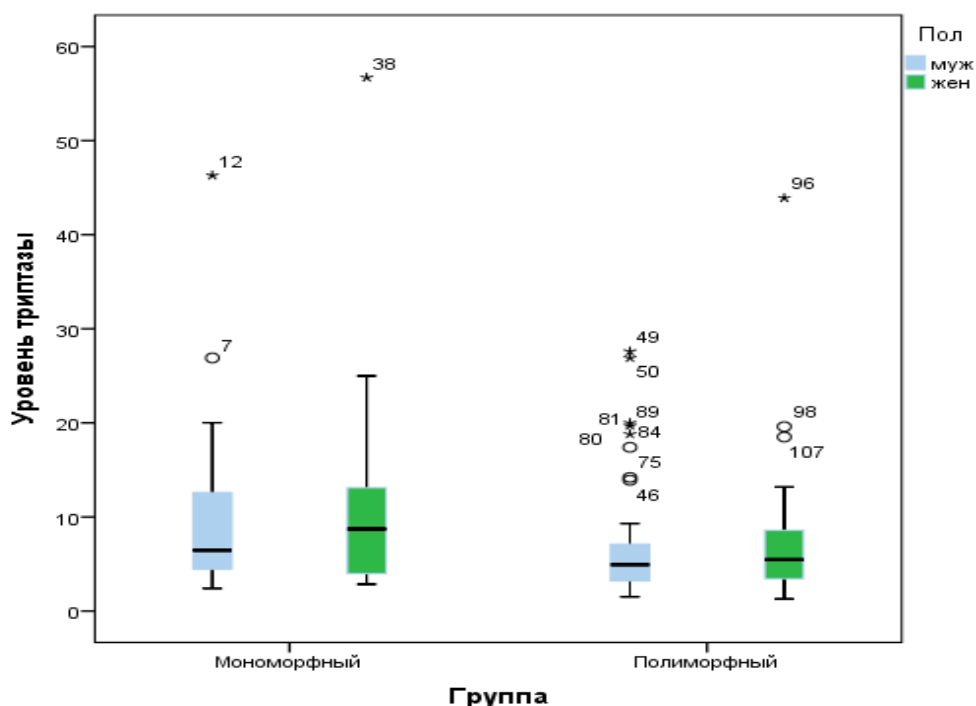


Рисунок 60 – Сравнение уровней триптазы в сыворотке крови (мкг/л) в группах пациентов с мономорфным и полиморфным типами пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза в зависимости от пола

Рост числа обращений к дерматовенерологам детей с МК с выраженными клиническими проявлениями симптомов активации и дегрануляции ТК (образование пузырей, крапивница, флашинг-реакции, диарея) явился причиной анализа уровней триптазы в зависимости от числа и размеров высыпаний (Рисунок 61). У пациентов с «большими» мастоцитомами анализ уровней триптазы продемонстрировал значения медианы (Me) 8,4 [4,6;14,5] мкг/л, с «малыми» мастоцитомами – Me 3,8 [1,9; 4,2] мкг/л. Эмпирическое значение критерия Колмогорова-Смирнова (λ) превысило критическое и составило $\lambda > \lambda_{0,05}$ ($2,56 > 1,84$), следовательно, нулевая гипотеза («распределение значений фермента является одинаковым исследуемых выборках») была отклонена. Значения триптазы у больных с множественными и «большими» (более 2 см в диаметре) мастоцитомами достоверно отличались от таковых в группе детей с «малыми» мастоцитомами ($p=0,05$). При сравнении показателей триптазы у детей с «малыми» мастоцитомами и в контрольной группе различий не было выявлено ($p=1,697$).

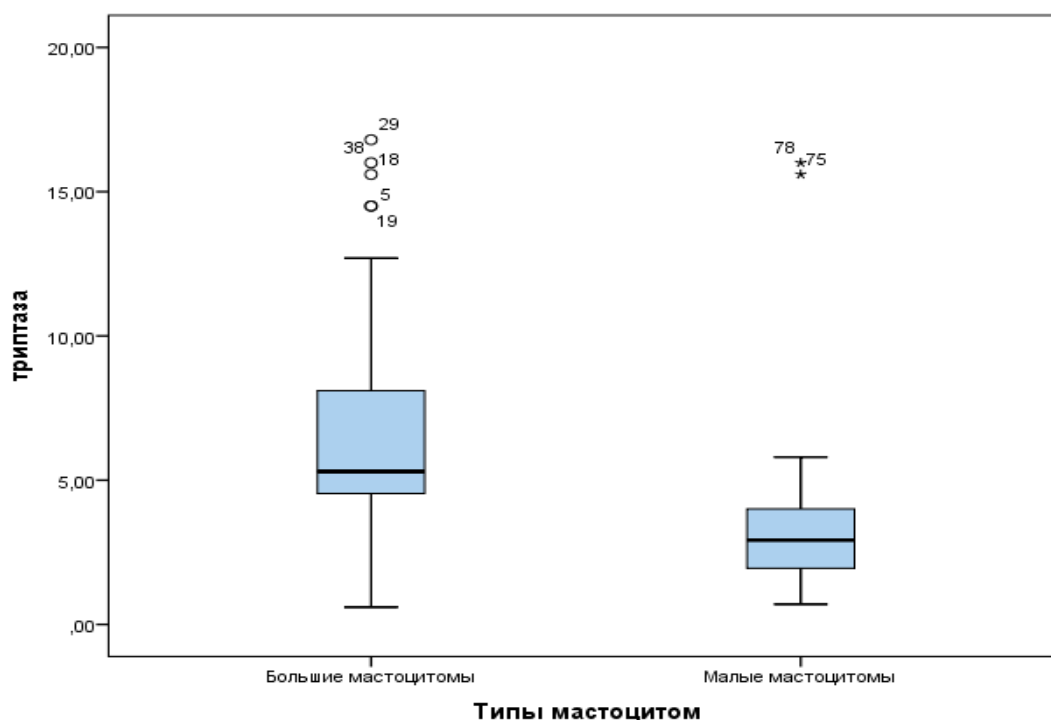


Рисунок 61 – Сравнение уровня триптазы в сыворотке крови (мкг/л) у пациентов с мастоцитомами

Значения уровней триптазы у грудных детей с самой редкой и тяжелой формой КМ – ДКМ также определяли при их первом обращении в клинику (Таблица 70). Среднее значение фермента составило 19,3 мкг/л. В процессе антимедиаторной терапии у всех детей с ДКМ уровни триптазы достоверно снизились или оставались стабильными (Таблица 70, Рисунок 62).

Таблица 70 – Динамика показателей базальной сывороточной триптазы в сыворотке крови у больных диффузным кожным мастоцитозом (мкг/л)

Уровень БСТ, мкг/л	Пациенты				
	№1	№ 2	№ 3	№4	№ 5
До назначения терапии	14,3	8,11	13,9	28,0	39,9
Первая контрольная точка (через год)	5,1	7,03	10,1	24,3	30,1
Вторая контрольная точка (через 2 года)	4,9	7,0	9,2	20,3	28,1
p (0 vs 2)	0, 0034*	0,863	0,006*	0,0072*	0,00742*

* p<0,05

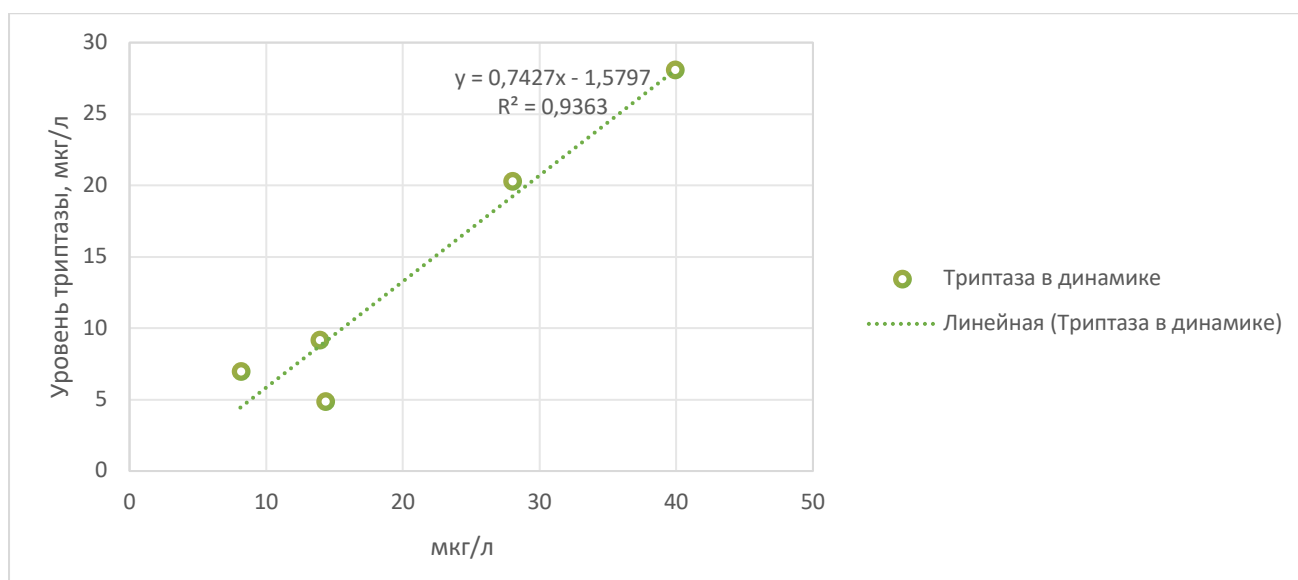


Рисунок 62 – Корреляционная связь между значениями трипазы на фоне проводимой антимедиаторной терапии у детей с диффузным кожным мастоцитозом

Таким образом, согласно результатам проведенного анализа концентраций трипазы в сыворотке крови при ДКМ, можно сделать вывод, что значения фермента могут служить индикатором эффективности антимедиаторной терапии у детей с высокой плотностью инфильтратов и с локализацией в поверхностных слоях дерме (могут наблюдаться при ДКМ, «больших» мастоцитомах и при буллезных формах полиППКМ).

Таким образом, у 75,3% обследованных детей уровни трипазы не превышали лабораторной нормы 11,0 мкг/л. У 17,3% пациентов было выявлено превышение значений сывороточной трипазы выше 11,0 мкг/л, у 7,4% – выше 20,0 мкг/л.

Медианный базальный уровень трипазы для всей когорты составил 5,09 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). Выявлены достоверные различия между значением трипазы у детей с ППКМ без деления на типы Me 8,7 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л) и в контрольной группе 2,55 мкг/л (диапазон 0,8–4,57 мкг/л). Наиболее выраженные различия отмечались между показателями уровня фермента у детей с моноППКМ (Me 10,9 мкг/л) и в контрольной группе ($p=0,01$). При анализе уровней трипазы в зависимости от пола и клинического подтипа ППКМ у детей и подростков с мономорфным типом также были определены более

высокие значения фермента. Среднее значение фермента в группе ДКМ составило 19,3 мкг/л.

У пациентов с «большими» мастоцитами анализ уровней триптазы значения медианы (Me) 8,4 [4,6; 14,5] мкг/л достоверно отличались от значений Me 3,8 [1,9; 4,2] мкг/л у детей с «малыми» мастоцитами ($p=0,05$).

3.5.2. Анализ корреляции значений триптазы и уровней хемокинов у больных ППКМ с неврологическими медиаторными симптомами

Структура сопутствующей неврологической патологии была проанализирована и отражена в подглаве 3.3. данного исследования. В данном разделе дан анализ значений триптазы, интерлейкинов и хемокинов, которые могли бы влиять на развитие неврологических медиаторных симптомов у 14 детей с полиППКМ и 14 – с моноППКМ. Дети предъявляли жалобы на нарушения сна, быструю усталость, повышенную нервозность, головную боль.

В контрольной группе концентрация хемокина MCP-1/CCL2 в сыворотке крови у детей составляла 331,28 [305,74; 389,49] пг/мл. Референсные значения IL-6 составили 0–7,0 пг/мл.

Уровень триптазы в крови у половины обследованных детей в выборке полиППКМ находился в пределах от 3,7 до 7,72 мкг/л при медиане (Me) равной 5,3 и амплитуде ряда 3–13,2 мкг/л ($r=0,217$, $p<0,05$). У пациентов в выборке моноППКМ медианное значение фермента составило Me 14 [8,79; 19,0] мкг/л при амплитуде ряда 5,3–48,0 мкг/л ($r=0,397$, $p<0,05$).

Средняя концентрация хемокина MCP-1(CCL2) в группе полиППКМ составила $448,93 \pm 285,1$ пг/мл. Медианное значение хемокина составило Me 411,0 [305,0; 655,07] пг/мл. На Рисунке 63 между клиническими проявлениями, уровнями триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) у детей с полиППКМ продемонстрирована слабая корреляционная связь ($n=14$, $r_s=0,310$, $p<0,05$).

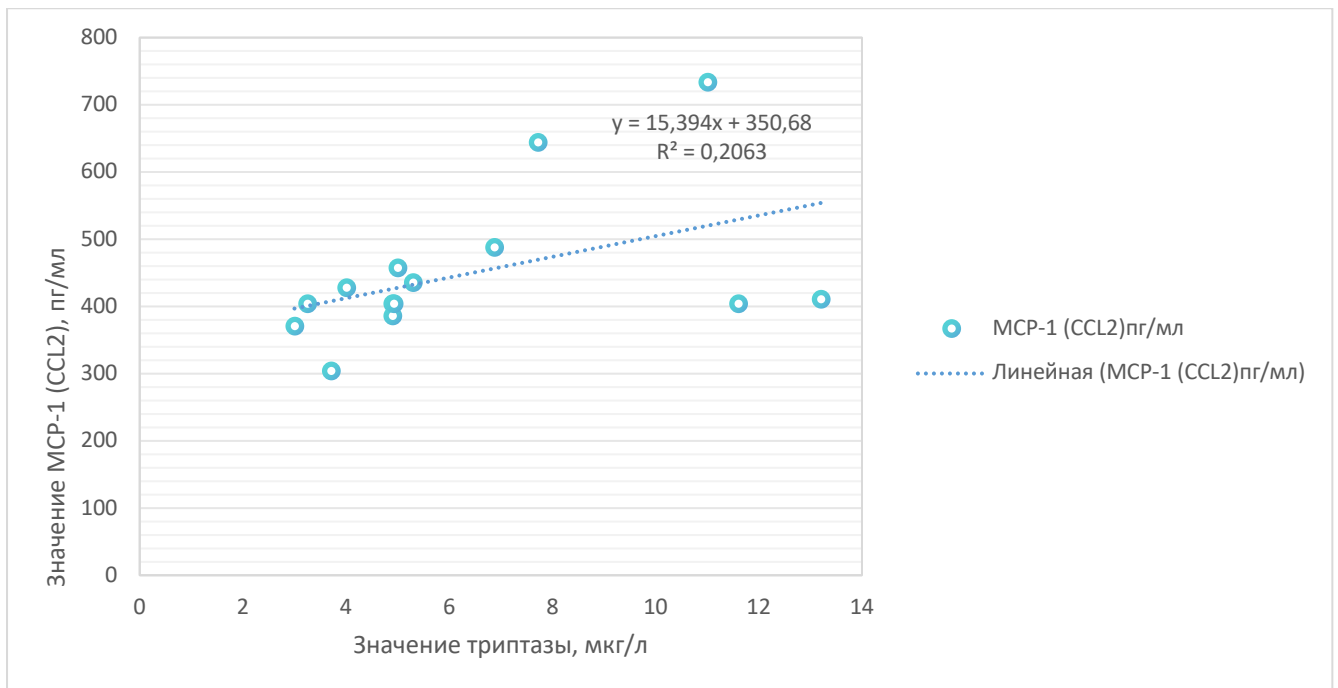


Рисунок 63 – Корреляционная связь между концентрациями сывороточной триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) у больных с полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и неврологическими медиаторными симптомами

Средняя концентрация хемокина MCP-1(CCL2) в группе моноППКМ составила $746,01 \pm 387,99$ пг/мл. Медианное значение хемокина составило Me 642,0 [411,0; 987,0] пг/мл. Между клиническими проявлениями, высокими уровнями триптазы у детей с моноППКМ и концентрацией хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови продемонстрирована хорошая корреляционная связь ($n=14$, $rs=0,615$, $p<0,01$) (Рисунок 64).

Таким образом, значения хемокина MCP-1(CCL2) в выборке моноППКМ превышают таковые в выборке полиППКМ. Концентрация хемокина MCP-1(CCL2) в сыворотке крови в изучаемых выборках достоверно различается ($p<0,01$). Исследованиями продемонстрировано, что повышенные значения хемокина влияют на развитие хронического воспаления, способствуют более продолжительной жизни ТК и их дополнительной миграции в очаги воспаления [88, 91, 219]. Наиболее изучена роль хемокина при онкопатологии, где повышенная усталость является характерной жалобой [219]. К сожалению, жалобы неврологического, психосоматического профиля в отечественной практике

изучались только у взрослых [55, 56]. Есть единичные отечественные исследования патогенетической роли триптазы при миелопролиферативных заболеваниях [15], к которым до 2016 г. относился мастоцитоз.

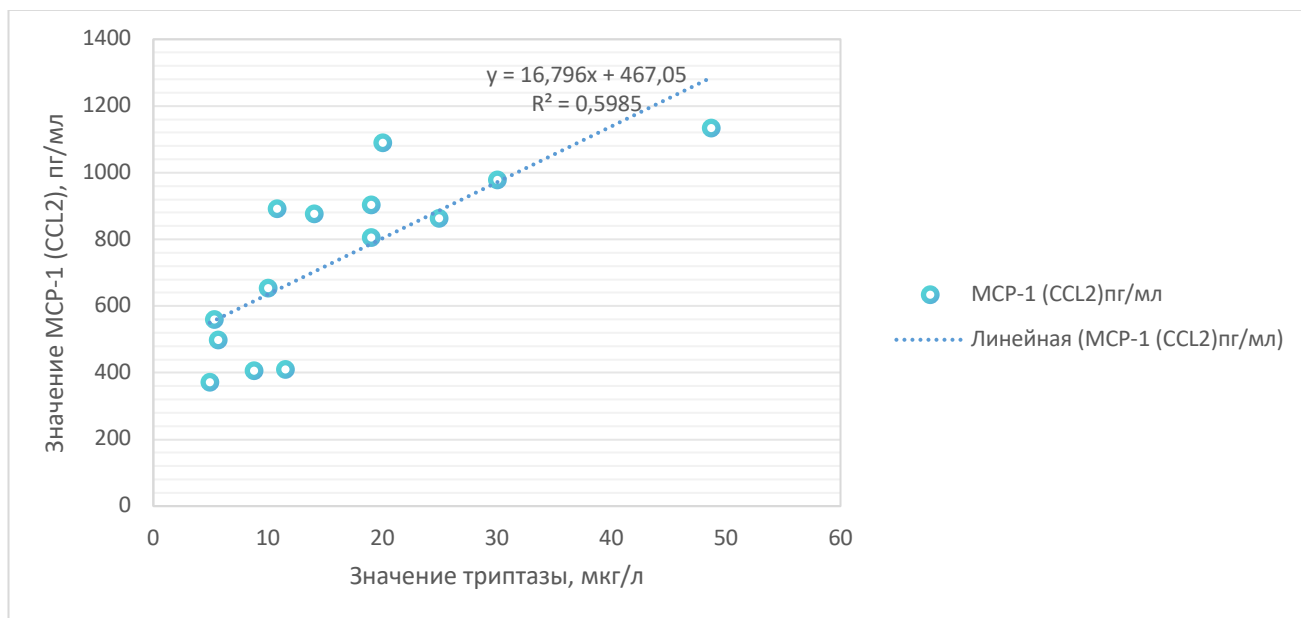


Рисунок 64 – Корреляционная связь между концентрациями сывороточной триптазы и хемокина MCP-1(CCL2) в выборке пациентов с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза с неврологическими медиаторными симптомами

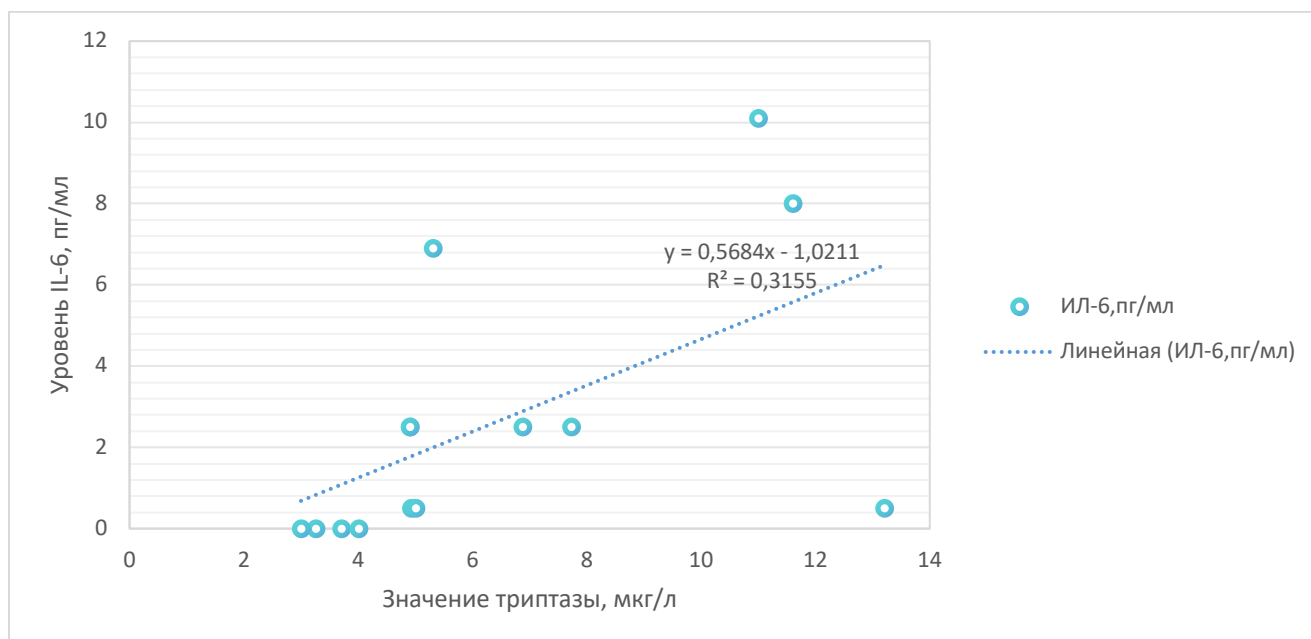


Рисунок 65 – Корреляционная связь между концентрациями сывороточной триптазы и IL-6 у детей с полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и неврологическими медиаторными симптомами

Средняя концентрация IL-6 в крови у пациентов с полиППКМ составила $2,6 \pm 8,5$ пг/мл, медианное значение составило Me 2,5 [0,5; 6,9] пг/мл при амплитуде ряда 0–10,1 пг/мл.

На Рисунке 65 между клиническими проявлениями, уровнями триптазы и IL-6 у детей полиППКМ методом регрессионного анализа продемонстрирована слабая корреляционная связь ($n=14$, $r_s=0,310$, $p<0,05$).

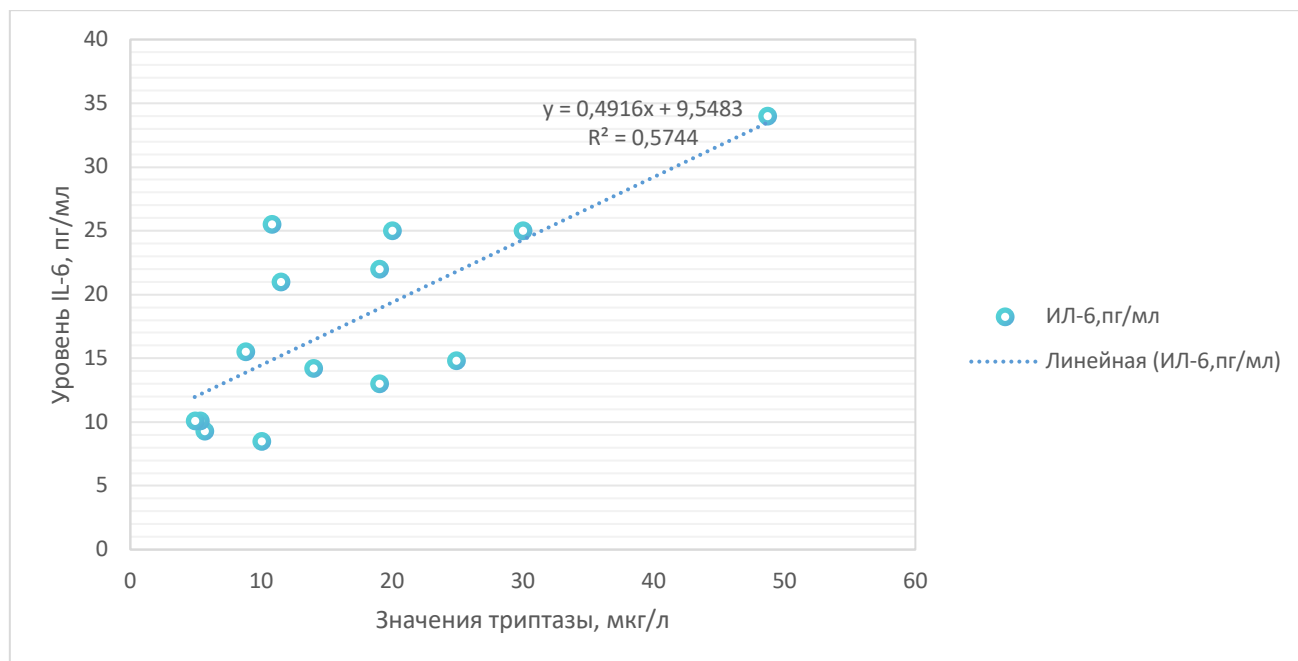


Рисунок 66. – Корреляционная связь между концентрациями сывороточной триптазы и IL-6 у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и неврологическими медиаторными симптомами

Средняя концентрация IL-6 в крови у пациентов с моноППКМ составила $17,7 \pm 7,5$ пг/мл, медианное значение составило Me 14,82 [10,1; 22,0] пг/мл при амплитуде ряда 8,5–34,0 пг/мл. Между неврологическими проявлениями, высокими уровнями триптазы у детей с моноППКМ и концентрацией IL-6 в сыворотке крови продемонстрирована хорошая корреляционная связь ($n=14$, $r_s=0,647$, $p<0,01$) (Рисунок 66).

Таким образом, значения плеiotропного цитокина IL-6 в выборке моноППКМ превышают таковые в выборке полиППКМ. Концентрация цитокина в сыворотке крови в изучаемых выборках достоверно различается ($p<0,001$).

Роль IL-6 в патогенезе мастоцитоза изучена глубже, чем роль хемокина MCP-1(CCL2) [312]. Продemonстрирована в отечественных и зарубежных исследованиях положительная корреляция между сывороточными уровнями IL-6 и триптазы [129, 172]. Показано, что IL-6 не только стимулирует развитие ТК из клеток периферической крови человека CD34⁺, но и степень их реактивности [312]. Аналогичный механизм роли IL-6 при мастоцитозе продемонстрирован в моделях ювенильного артрита, нейробластомы, колоректального рака [311].

Очевидно, что провоцирующие роли хемокина MCP-1(CCL2) и IL-6 в индукции неврологических и психосоматических проявлений ППКМ необходимо учитывать в диагностике и терапевтической коррекции, но для окончательных выводов нужны более длительные и масштабные наблюдения в детской популяции с КМ.

3.5.3. Динамика значений триптазы у пациентов с различными клиническими формами и типами кожного мастоцитоза в течение трех лет (2022–2024 гг.)

Данный анализ проведен с целью оценки динамики БСТ у детей для понимания дальнейшего долгосрочного контроля лабораторных показателей в соответствии с клиническими проявлениями.

В результате анализа уровней БСТ при первичном обращении пациентов с «малыми» мастоцитомами (размером до 1,0 см) мы получили среднее значение 3,8 мкг/л, что соответствует популяционной детской норме [172, 174, 264, 267, 268, 271, 303].

Динамика наблюдений за уровнем БСТ у данных пациентов не показала значимых изменений значений фермента за период 2022–2024 гг. ($p > 0,05$). Кроме того, значительное клиническое улучшение (уменьшение или исчезновение медиаторных симптомов, регресс части высыпаний) на фоне проводимой топической терапии затрудняет обоснование контроля за данным показателем.

Динамика триптазы у детей с «большими» мастоцитомами показала значимое снижение БСТ ($p < 0,01$). Для достижения клинической эффективности кожного процесса при «больших» мастоцитомах требуется комбинированное применение системных и топических противовоспалительных средств. Исходное среднее значение триптазы у детей до начала наблюдения составило 8,40 мкг/л, на фоне терапии – 4,98 мкг/л ($r = 0,876$, $p < 0,01$). Данный положительный результат связан, как правило, с настойчивым проведением наружной и системной терапии. Выраженное образование пузырей, частые флашинги и другие медиаторные симптомы вплоть до развития анафилаксии заставляют родителей внимательно следить за состоянием ребенка. Таким образом, размер мастоцитомы связан с активностью ТК, уровнем триптазы и выраженностью медиаторных симптомов ($r_s = 0,672$, $p < 0,05$) а проведение терапии связано с положительной динамикой значений триптазы.

Значительное снижение триптазы наблюдается у детей с полиППКМ, давность наблюдения которых составляет более 6 лет и значения были выше 11,0. Таких детей немного, поскольку до 2019 г. лабораторной диагностикой триптазы занимались единичные лаборатории в стране. Поэтому объективную оценку динамики фермента у детей с различными формами можно дать только в течение последних 5 лет.

Наблюдение в течение трех лет за динамикой концентраций сывороточной триптазы у детей с моноППКМ методом регрессионного анализа продемонстрировало достоверное значение слабого корреляционного значения коэффициента Спирмена, характеризующего прирост среднего значения фермента ($r_s = 0,316$, $p < 0,05$). Снижение значений у детей с моноППКМ происходит очень медленно – на десятые доли единицы, а у части детей дает ежегодный прирост от 2,0 до 10,0 мкг/л (Рисунок 67).

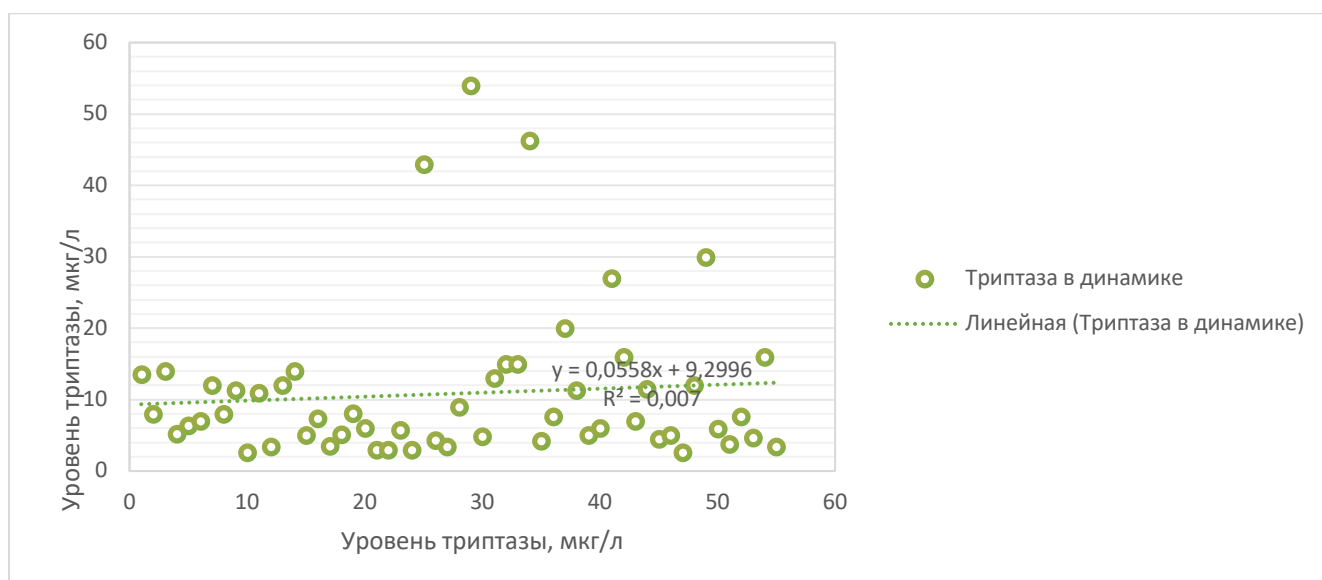


Рисунок 67 – Динамика значений и результаты регрессионного анализа уровней сывороточной триптазы у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза в течение 3-х лет

Мы связываем такую динамику с особенностями поведения родителей. Надеюсь на привычное описание в интернете благоприятного течения и самостоятельного регресса КМ, слабовыраженную кожную симптоматику, родители списывают системные симптомы (обмороки, слабость, головные боли, боли в животе, диарею, органомегалию и др.) на другие соматические заболевания и отказываются от назначенного антимедиаторного лечения. В связи с этим отказ от антимедиаторной терапии при моноППКМ является значимым фактором риска, влияющим на прогрессию процесса ($r_s=0,651$, $p<0,05$)

Динамика триптазы у детей с полиППКМ также имела тенденцию к достоверному снижению ($r=0,729$, $p<0,05$). При данном клиническом типе, характеризующемся поверхностным расположением инфильтрата ТК и, как следствие, яркими клиническими проявлениями, проведение наружной и системной терапии оказывало значимый положительный эффект (Таблица 71).

Для сравнения выборок до и после лечения использовался критерий знаков Z (Sign test) [30]. Наименьший объем выборки должен составлять $n \geq 6$. Поэтому критерий не был применим для оценки динамики триптазы при ДКМ с общим числом наблюдений $n=5$, однако достоверное снижение концентрации БСТ на фоне терапии очевидно ($p<0,05$).

Таблица 71 – Динамика уровней триптазы (мкг/л) в течение трех лет на фоне терапии у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

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 размер более 2 см) (n=67)	8,40±6,35	4,98±2,75	49	<0,01
МК размер 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)

Из Таблицы 71 следует, что снижение значений триптазы даже на фоне проводимой терапии достоверно снижается, но в течение длительного интервала времени. Таким образом, определение значения сывороточной триптазы может служить индикатором эффективной 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 терапии антигистаминными средствами. Данное обстоятельство можно объяснить различием расположения активирующих мутаций в гене *c-KIT* или исчезновением зародышевых мутаций у детей с ранним дебютом КМ. Данное обстоятельство играет роль в формировании алгоритма динамического наблюдения за детьми. Кратность контроля за уровнем фермента может составлять не чаще 1 раз в год. Для более частого контроля и скрининга при изменениях самочувствия ребенка рекомендуется исследование показателей клинического анализа крови.

3.5.4. Особенности интерпретации клинических показателей периферической крови у детей с кожным мастоцитозом

В процессе динамического наблюдения за показателями клинического анализа крови у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза, были выявлены определенные закономерности, которые в дальнейшем позволили определить рекомендации по динамическому наблюдению и коррекции антимедиаторной терапии.

Связь медиаторных симптомов и анафилаксии с активностью таких клеток как моноцитов/макрофагов, тромбоцитов, эозинофилов, которые могут влиять на активность ТК и, наоборот, активизироваться ответ на медиаторы (гистамин, PAF, триптаза), которые синтезируются ТК, была продемонстрирована рядом научных работ [247] и отражена в Таблице 72.

Таблица 72 – Клетки периферической крови, которые отвечают на выработку медиаторов тучных клеток

Клетки периферической крови	Особенности ответа
Тромбоциты	Адгезия, секреция гранул, агрегация
Эозинофилы	Хемотаксис, секреция гранул, продукция лейкотриенов
Моноциты /макрофаги	Агрегация, продукция кислорода, продукция цитокинов

Нами отмечены высокие уровни тромбоцитов у детей с «большими» мастоцитомами (диаметр >2 см), полиППКМ, реже – у пациентов с моноППКМ и «малыми» мастоцитомами (диаметр <1 см).

Таблица 73 – Распределение значений тромбоцитов в зависимости от уровней триптазы у пациентов с разными клиническими формами кожного мастоцитоза ($M \pm m$, 10^9 /л)

Клиническая форма / тип КМ	Диапазоны уровней сывороточной триптазы, мкг/л			p
	0-11,0	11,0–19,9	20,0-60,0	
Пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз				
ПолиППКМ	358,0±75,3	340,0±60,7	280,0±35,0	<0,05
МоноППКМ	321,3±89,5	303,4±65,4	278,8±123,8	<0,05
Мастоцитомы кожи				
МК (множественные и размер более 2 см)	368,9±54,5	393,9±46,6	415,0±23,8	<0,05
МК размер менее 1 см	359,2±76,5	273,0±	-	>0,1
ДКМ	445,0 ±44,0	405,0±0	388,0±0	>0,1

При моноППКМ присутствует тенденция к снижению уровня тромбоцитов при повышении значения триптазы выше 20 мкг/л.

При ДКМ уровни тромбоцитов остаются выше значения 400×10^9 /л при уровне триптазы до 20,0 мкг/л в динамике, и несколько снижаясь у пациентов со значением триптазы 39,9 мкг/л. Высокий уровень тромбоцитов определялся при клинических формах КМ с поверхностным расположением инфильтрата ТК в дерме, чем при глубоком – при моноППКМ ($\chi=4,22$, $p<0,05$), следовательно терапия, направленная на коррекцию медиаторной активности ТК, будет отражаться на значениях тромбоцитов. Можно предположить, что высокий уровень тромбоцитов можно увидеть при формах КМ с благоприятным течением ($r=0,534$, $p<0,05$). Снижение значений тромбоцитов с признаками анемии должно настораживать в отношении вовлечения в процесс костного мозга и требует консультации гематолога.

Стойкая абсолютная и относительная эозинофилия в периферической крови во всей выборке ($n=310$) оказалась редким явлением – наблюдалась у 5 (1,6%) детей (Таблица 74).

Таблица 74 – Показатели общего IgE, базального уровня сывороточной триптазы, хемокинов и интерлейкинов у пациентов с кожным мастоцитозом со стойкой эозинофилией

Клиническая форма/ тип КМ	Эозино- филы, %	Общий IgE, МЕ/мл	Eotaxin (CCL11), пг/мл	IL-5, пг/мл	IL-6, пг/мл	MCP-1 (CCL2), пг/мл	БСТ, мкг/л
ПолиППКМ (n=1)	6,0	8,7 (0–60)	55,26	0	0	65,44	3,6
МоноППКМ (n=1)	6,0	115 (0–90)	31,61	0	2,5	73,84	5,63
МК > 2 см (n=1)	9,0	102 (8–20)	17,84	0	8,5	72,68	5,7
МК < 1 см (n=1)	8,9	15,2	28,14	0	0	67,61	7,8
ДКМ (n=1)	5,0	1 (0–15)	56,41	0	2,5	329,39	39,9

В контрольной группе концентрация Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у детей составляла Ме 37,32 [21,05; 43,65] пг/мл, MCP-1/CCL2 – Ме 331,28 [305,74; 389,49] пг/мл. Референсные значения IL-6 составили 0–7,0 пг/мл.

Как видно из Таблицы 74, концентрации Eotaxin/CCL11 были повышены у пациентов с полиППКМ и ДКМ, а при мастоцитоме и моноППКМ не превышали значений контрольной группы. В то же время значения хемокина MCP-1 (CCL2) не были повышены ни у одного пациента с эозинофилией. Концентрации IL-5 в сыворотке крови не определялись ни у одного пациента с эозинофилией.

Таким образом, при анализе клинического анализа крови у пациентов с КМ стойкая эозинофилия у детей, вероятно, не связана с тяжестью кожного процесса, и не может использоваться для прогноза течения заболевания ($\chi^2=0,143$, $p=0,702$). Для лучшего понимания роли эозинофилов в патогенезе интенсивность инфильтрации эозинофилами в очагах КМ у пациентов с мастоцитозом следует оценивать при патоморфологическом исследовании [31].

При определении тактики ведения пациентов со стойкой эозинофилией, учитывая их свойство усиливать синтез лейкотриенов, средством выбора будут

именно антилейкотриеновые препараты. В топической терапии отдавать предпочтение следует ингибиторам кальциневрина в зависимости от клинического типа и формы КМ.

В процессе наблюдения за детьми мы не выявили стойкой базофилии в периферической крови у пациентов с КМ. Единичные случаи превышения относительных показателей у пациентов с мастоцитомой кожи не позволили спроецировать эти данные на всю выборку.

Моноциты играют важную роль в интерпретации клинического анализа крови при мастоцитозе, являясь индикатором воспаления в очагах. Повышение референсных значений наблюдалось при дебютных высыпаниях у 13,7% больных мастоцитомой кожи или при появлении новых элементов у 15,2% больных полиППКМ на фоне действия триггеров. Однако, при первичном обращении детей важна информация о перенесенных инфекционных заболеваниях, ранее проводимой терапии, поскольку абсолютные и относительные значения моноцитов имеют тенденцию снижаться при проведении антимедиаторной терапии. Можно предположить, что положительная динамика снижения моноцитов может служить индикатором эффективности терапии, но для данного вывода требуются более длительные наблюдения на более больших выборках.

3.5.5. Биохимические показатели при мастоцитозе

При динамическом наблюдении пациентов контроль проводился за концентрацией АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазой (ЩФ), общего белка и фракций, билирубина и холестерина. По рекомендациям гематолога у пациентов с моноППКМ и высокими уровнями триптазы выполнялись исследования значений лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ). За референсные значения биохимических показателей принимали значения централизованной лаборатории ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»:

Референсные значения АЛТ: 0–55 Ед/л

Референсные значения АСТ: 5–34 Ед/л

Референсные значения ЩФ: 0–500 Ед/л.

В Таблице 75 представлены медианные значения биохимических показателей у детей с разными клиническими формами КМ.

Таблица 75 – Медианные значения АСТ, АЛТ, ЩФ у пациентов с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (Me [Q1;Q3])

Клиническая форма КМ	Значения биохимических показателей, Ед/л		
	АЛТ	АСТ	ЩФ
ПолиППКМ (n=139)	19,6 [13,8; 39,0]	16,0 [12,0; 31,5]	335,5 [273,7; 432,0]
МоноППКМ (n=64)	25,5 [12,1; 43,3]	27,3 [15,0; 47,3]	405,0 [293,0; 616,0]
МК (n=102)	13,0 [9,5; 17,3]	16,1 [12,0; 38,1]	323,0 [151,0; 423,9]
ДКМ (n=5)	14,4 [10,4; 15,4]	28,3 [19,1; 33,5]	268,6 [236,0; 487,5]

Изменения в показателях ЩФ наиболее были характерны для моноППКМ. Данные изменения мы наблюдали у 12 (18,8%) детей. Корреляционный анализ уровней ЩФ с уровнями сывороточной триптазы в выборке детей с моноППКМ отражен на Рисунке 68.

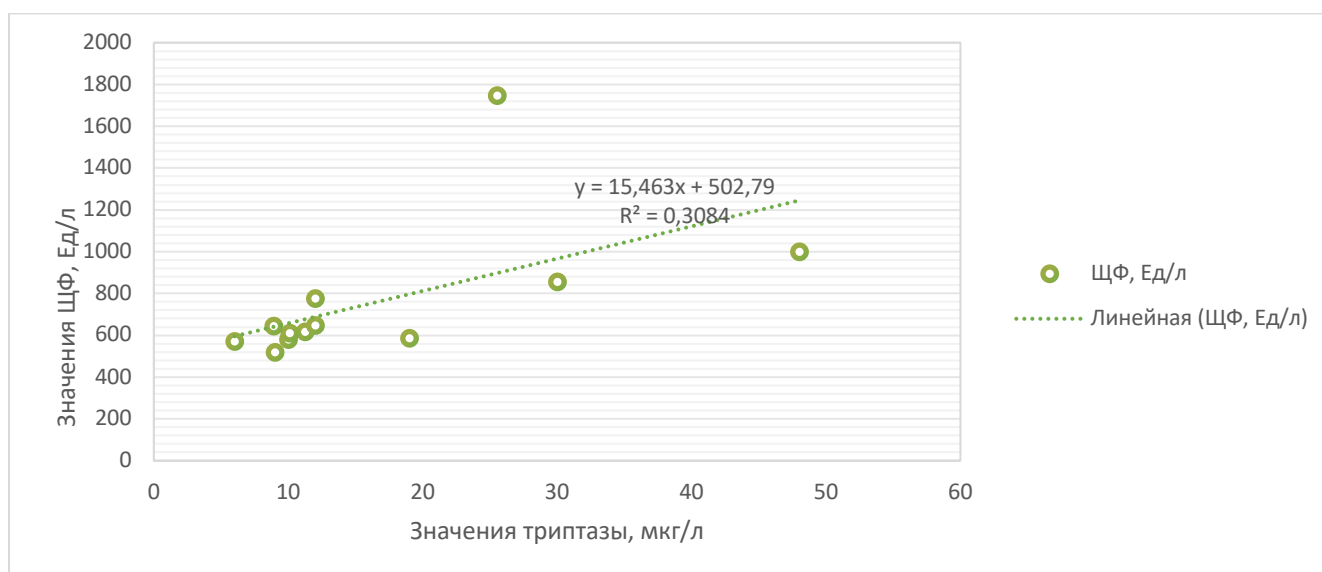


Рисунок 68 – Корреляция значений сывороточной триптазы и щелочной фосфатазы у больных с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

Выявлена слабая линейная корреляция между концентрациями ЩФ и триптазы в сыворотке крови, коэффициент корреляции Спирмена при $n=12$ составил $r_s=0,390$ ($p<0,05$).

Изменения таких биохимических показателей, как белок и белковые фракции, холестерин, ЛДГ у детей с КМ не было выявлено.

Уровни билирубина превышали референсные значения у двух больных полиППКМ с синдромом Жильбера.

В процессе наблюдения за детьми с различными формами мастоцитоза была отмечена достаточно высокая частота инфантильных гемангиом (ИГ) у детей с МК. Из 310 детей ИГ были диагностированы у 19 (6,1%): у 12 мальчиков и у 7 девочек. Частота обнаружения ИГ у детей с ранним дебютом КМ достоверно выше, чем с поздними ($\chi^2=6,699$, $p<0,01$). У всех детей с ИГ концентрации АСТ превышали референсные значения.

Сведений, касающихся анализа данных у детей с инфантильными гемангиомами при КМ, крайне недостаточно. Существует мнение, что протеазы ТК (химаза, триптаза) индуцируют ангиогенез. Триптаза может изменять состав внеклеточного матрикса, стимулируя его компоненты, что приводит к неоваскуляризации и индукции роста сосудистых опухолей [286, 292]. Проангиогенным действием обладает также гистамин, но определение его концентрации в сыворотке крови имеет некоторые особенности и сложности, связанные с его быстрым разрушением. В связи с этим было принято решение проанализировать корреляцию значений БСТ и АСТ в выборке детей с гемангиомами.

На Рисунке 69 представлены результаты анализа значений сывороточной триптазы и АСТ у детей с КМ и инфантильными гемангиомами

Медианное значение концентрации АСТ у детей в выборке с гемангиомами составило $Me\ 48,0$ [39,0; 51,0] Ед/л, что в 1,4 раза превышало референсные значения (умеренное повышение показателя) ($\chi^2=4,08$, $p<0,05$). Медианное значение сывороточной триптазы составило 7,6 [5,3; 8,79] мкг/л. Выявлена

положительная линейная корреляция между концентрациями АСТ и триптазы в сыворотке крови ($n=19$, $r_s=0,401$, $p<0,05$).

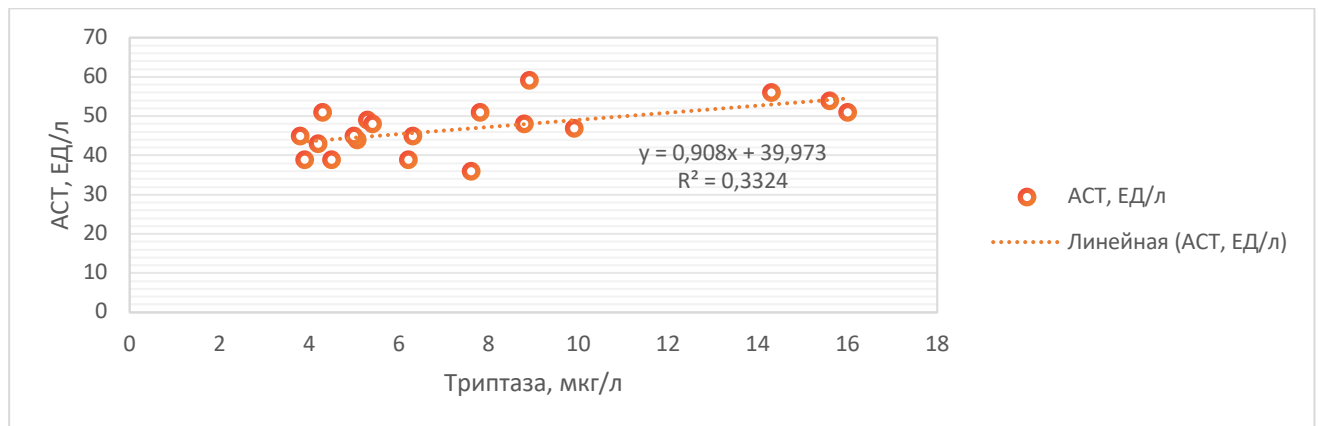


Рисунок 69 – Корреляция значений сывороточной триптазы и АСТ у больных кожным мастоцитозом с инфантильными гемангиомами

При анализе результатов хемокинового профиля у пациентов с ИГ было принято решение провести корреляционный анализ концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови. Хемокин GRO α /CXCL1 индуцирует воспалительные реакции в коже, сосудах и формирование новообразований. У детей с мастоцитозом концентрация данного хемокина ранее не исследовалась. Концентрация GRO α /CXCL1 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составила 134,0 [96,0; 151,0] пг/мл.

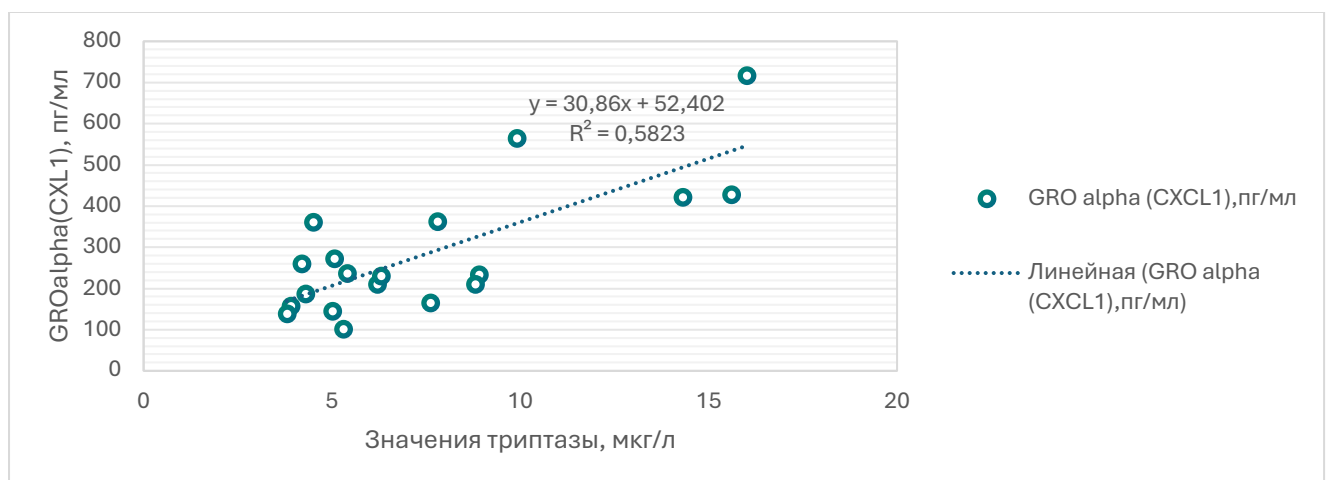


Рисунок 70 – Корреляция концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови у больных кожным мастоцитозом с инфантильными гемангиомами

Медианное значение концентрации хемокина GRO α /CXCL1 составило Ме 210,0 [165,0; 428] пг/мл, что превышало значения в контрольной группе в 1,56 раза ($\chi^2=0,415$, $p<0,05$).

Выявлена значимая положительная корреляция между концентрациями хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови: коэффициент Спирмена при $n=19$ составил $r_s=0,591$ ($p<0,01$).

На основании полученных результатов можно предположить, что по частоте встречаемости, корреляции лабораторных показателей активности ТК мастоцитоз и инфантильная гемангиома являются скорее коморбидными процессами, чем сопутствующими заболеваниями.

3.5.6. Анализ мутаций в гене *c-KIT* методом ПЦР

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 с целью выявления активирующих мутаций в гене *c-KIT*: число мальчиков 21 (53,8%) незначительно превышало число девочек – 18 (46,2%). Результаты исследования представлены в Таблице 76 и на Рисунке 71.

Таблица 76 – Результаты молекулярного исследования детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза (абсолютные значения, %)

Тип ППКМ	Экзоны гена <i>c-KIT</i> , в которых выявлены мутации зародышевой линии					
	9	11	13	14	17	18
ПолиППКМ ($n=9$)	4 (44,4%)	—	4 (44,4%)	4 (44,4%)	—	1 (11,1%)
МоноППКМ ($n=26$)	10 (38,5%)	3 (11,5%)	7 (26,9%)	10 (38,5%)	3 (11,5%)	8 (30,8%)
ДКМ ($n=4$)	—	—	—	—	—	—
Итого $n=39$	14	3	11	14	3	9

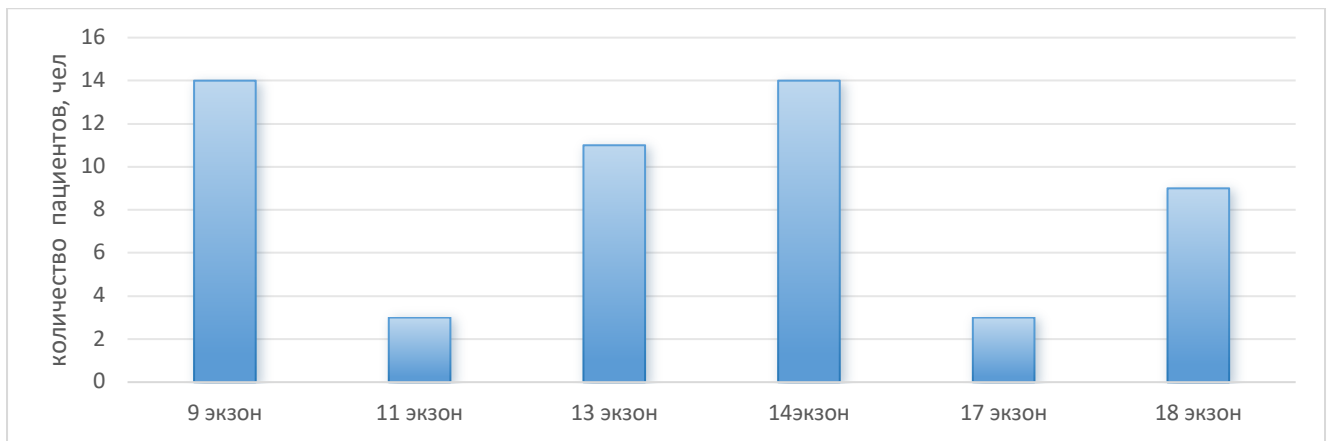


Рисунок 71 – Распределение больных пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом с выявленными зародышевыми мутациями в экзонах гена *KIT* (в абсолютных значениях).

Несмотря на тяжелое течение, ни у одного пациента с ДКМ не были выявлены активирующие мутации в гене *c-KIT* (Таблица 76), что не совпадает с результатами исследований, в которых при ДКМ были выявлены мутации гена *c-KIT* зародышевой линии в 8 и 9 экзонах, а также внутренняя тандемная дупликация A502_Y503dup [119]. Положительный результат с выявлением мутации *KIT* D816V был получен у 3 (11,5%) пациентов из 26 обследованных с моноППКМ ($r=0,374$, $p<0,05$). Таким образом, чувствительность метода в нашем исследовании составила 11,5%. Между моноППКМ и выявлением мутации *KIT* D816V выявлена слабая корреляционная связь ($r=0,36$, $p<0,05$). При сравнении с другими клиническими формами выявление активирующих мутаций гена *c-KIT* при моноППКМ достоверно выше ($\chi^2=5,998$, $p<0,05$). Выявление мутации *KIT* D816V является предиктором тяжелого течения КМ (ОШ=2,25, 95% ДИ: 0,66–2,98, $p=0,052$).

У одной пациентки 9 лет мутация *KIT* D816V была выявлена в сочетании с явлениями органомегалии, флашингами и семейным анамнезом мастоцитоза по мужской линии. В двух случаях пациенты с дебютом моноППКМ и мутацией *KIT* D816V в подростковом возрасте по достижению 18 лет перешли под наблюдение гематолога с ИСМ. У данных больных образцы крови были исследованы на мутацию *KIT* с помощью количественного аллель-специфического ПЦР анализа (ASOqPCR). Положительный результат ASOqPCR выявлен только у 1 пациента с дебютом в детском возрасте.

Это можно объяснить тем, что соматические мутации гена *c-KIT* у взрослых с СМ, преимущественно, обнаруживаются в экзоне 17. По данным литературы у детей были выявлены мутации зародышевой линии, которые обычно локализуются в экзонах 8, 9, 10, 13 или 17 гена *KIT* [21, 99]. Аналогичный результат отражен на Рисунке 71. В нашей выборке (n=36) проведен скрининг активирующих *c-KIT* мутаций. Мутации, отличные от D816V, определялись у 15(41,7%) детей в 9, 13, 14 экзонах, реже – в 11 и 17 экзоне.

Европейскими учеными (в т.ч. из Гданьского медицинского университета, Испанского центра изучения мастоцитоза) была выдвинута гипотеза, что наличие активирующих и зародышевых мутаций у детей может быть индикатором семейной онкогенной предрасположенности [21, 38, 119, 147, 153, 230, 274, 282].

В связи с данным предположением при анализе результатов хемокинового профиля в данной выборке пациентов было принято решение провести корреляционный анализ концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови у 15 пациентов с выявленными активирующими мутациями гена *c-KIT* иотягощенным семейным онкоанамнезом (Рисунок 72). Концентрация GRO α /CXCL1 в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составила 134,0 [96,0; 151,0] пг/мл.

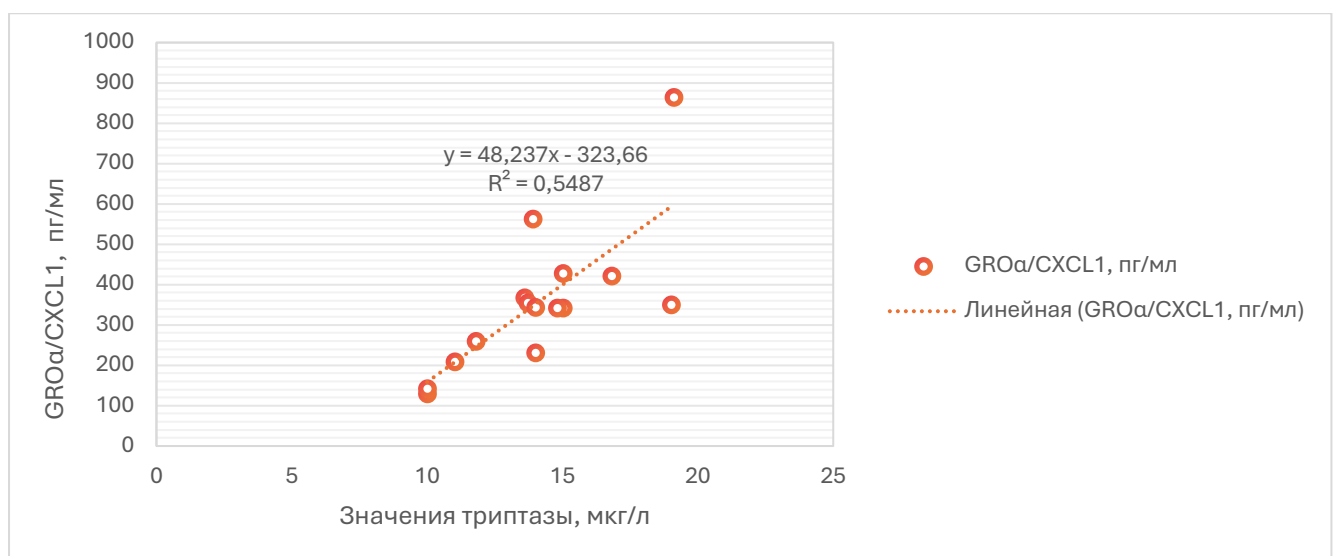


Рисунок 72 – Корреляция концентраций хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови у пациентов с активирующими мутациями в гене *c-KIT* и семейным онкоанамнезом

Медианное значение концентрации хемокина GRO α /CXCL1 составило Me Me 356,0 [231,0; 422,0] пг/мл, что превышает значения в контрольной группе в 2,66 раза ($\chi^2=3,95$, $p<0,05$). Среднее значение триптазы в данной выборке пациентов составило $14,2\pm 4,8$ мкг/л. Выявлена значимая положительная корреляция между концентрациями хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови: коэффициент Спирмена при $n=15$ составил $rs=0,620$ ($p<0,01$).

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 77.

Таблица 77 – Прогностическое значение показателей факторов риска развития новообразований кожи у пациентов мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза 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 73). 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.

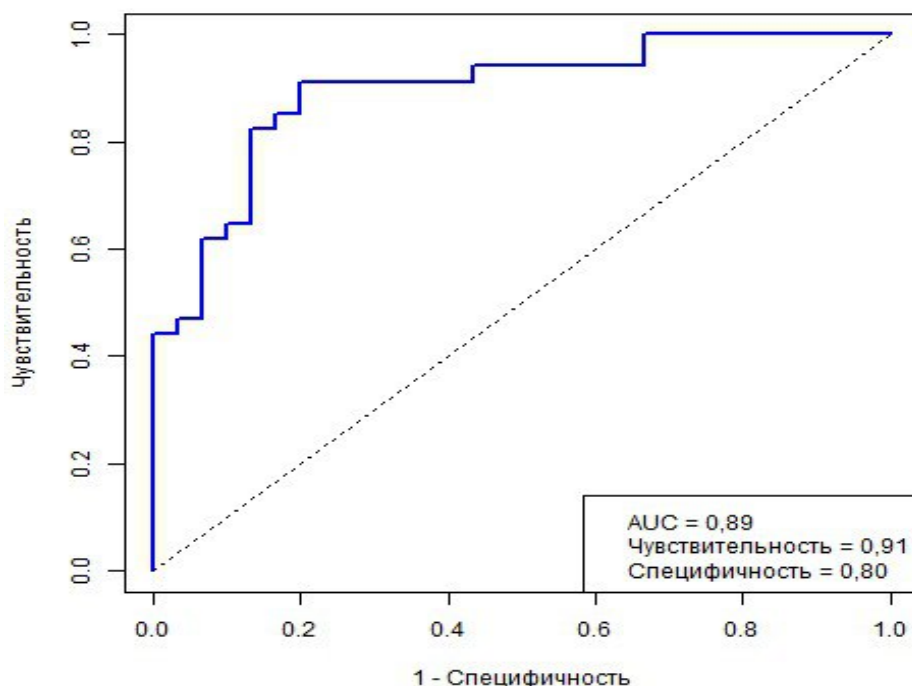


Рисунок 73 – ROC-кривая анализа факторов риска у пациентов с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и множественными невусами

К обязательным направлениям профилактических стратегий у данной группы детей с мастоцитозом следует отнести тщательную оценку радиационной нагрузки (длительные авиаперелеты, чрезмерная инсоляция, резкая смена климатических зон) и формирование рационального стиля поведения (обязательное использование фотопротекции, рациональный выбор методов терапии с исключением фототерапии, предпочтения к средствам уходовой терапии, в состав которых включены антиоксиданты, исключение травматизации кожи и диета с исключением гистаминолибераторов). Информирование пациентов об обязательном ежегодном фотокартировании или дерматоскопическом исследовании множественных меланоцитарных новообразований, которые

являются коморбидной патологией, также должно включаться в персонифицированный этап наблюдения за пациентами с КМ.

3.6. Обоснование системной и топической терапии различных клинических форм кожного мастоцитоза

Результаты исследования демонстрируют, что многим пациентам, независимо от клинической формы, требуются длительные курсы антимедиаторной терапии.

Степень тяжести процесса при КМ, связана именно с выраженностью медиаторных симптомов и уровнем триптазы, нежели чем с распространенностью кожного процесса. Течение процесса у больного с «большой» МК с уровнем БСТ 16,0 мкг/л и ангионевротическим отеком в анамнезе более тяжелое и требует контроля не реже 1 раз в 3 месяца, чем у больного полиППКМ со значением SCORMA = 9 и БСТ 4,2 мкг/л без регулярных медиаторных симптомов, которому достаточно клинического и лабораторного контроля 1 раз в 6 месяцев.

Оценка тяжести мастоцитоза с использованием шкалы SCORMA используется только у больных ППКМ и ДКМ [43]. Кроме того, в данной шкале присутствует субъективность оценки родителями выраженности медиаторных симптомов диареи, флашингов, зуда. Также оценить степень неврологических проявлений и/или кровотечений, наиболее характерных для моноППКМ, у детей также крайне сложно. Поэтому у взрослых для оценки чаще используют индексы оценки качества жизни и VAS [55, 56].

Среди средств, используемых для купирования системных медиаторных симптомов, применялись кетотифен (сироп, таблетки), цетиризин (капли, таблетки), хифенадин (таблетки), антилейкотриеновые препараты, преднизолон (Таблица 78). Для оценки степени тяжести использовалась педиатрическая шкала оценки тяжести мастоцитоза.

Таблица 78 – Схема подбора системной антимедиаторной терапии с учетом медиаторных симптомов и педиатрической шкалы оценки тяжести мастоцитоза

Показания	1 степень	2 степень	3 степень
Кожный зуд	–	Кетотифен – пролонгированная терапия от 8 недель; Цетиризин курс 2–4 недели; Хлоропирамин курс 7–10 дней	Стационарное лечение; Преднизолон
Образование пузырей	Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией	Кетотифен – пролонгированная терапия от 8 недель; Хлоропирамин курс 7–10 дней	Стационарное лечение; Преднизолон
Флашинг-реакции	Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией	Кетотифен для профилактики 8–12 недель; Цетиризин по 5–10 капель сублингвально при эпизоде	При длительности более 2 часов – вызов бригады скорой помощи
ЖКМС	Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией; Препараты лактобактерий LGG® - Lactobacillus rhamnosus курс 10–14 дней при смене климатических зон, авиаперелетах	Кетотифен для профилактики; Хифенадин курсом 4 недели; Про- и синбиотические препараты лактобактерий LGG® - Lactobacillus rhamnosus курс 10–14 дней	Лечение в стационаре педиатрического и гастроэнтерологического профиля
Кровотечения	-	Лечение у гематолога; Преднизолон	Лечение у гематолога
Неврологические симптомы	Препараты витамина D (назначает педиатр) Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией	Хифенадин курс 4 недели; Кетотифен (при переносимости); препараты витамина D; консультация невролога	Лечение у невролога
Стойкая эозинофилия в периферической крови	Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией	Антилейкотриеновые препараты; наблюдение аллерголога-иммунолога	–
Повышение значений тромбоцитов, моноцитов	Цетиризин за 5 дней перед вакцинацией	Кетотифен: пролонгированная терапия от 8–12 недель	–
Анафилаксия	Лечение согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ [4]		

Анализ динамики шкалы SCORMA у пациентов с полиППКМ на фоне приема кетотифена приведен в Таблице 79. Учитывая длительные сроки наблюдения за пациентами расчет значения шкалы производился 1 раз в год. Период наблюдения за пациентами – 2022–2024 гг.

Таблица 79 – Клиническая эффективность системной антимедиаторной терапии препаратом кетотифен с учетом шкалы SCORMA (баллы)

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

Анализируя полученные данные в группах полиППКМ, моноППКМ и ДКМ можно отметить достоверную эффективность препарата кетотифен. Получены достоверные различия значений индекса SCORMA, полученных при динамическом наблюдении больных КМ с кожными и медиаторными симптомами.

На Рисунках 74 и 75 приведена клиническая и дерматоскопическая картина элементов на фоне курсовой терапии кетотифеном с отменой препарата в летний период. Число элементов не уменьшилось, но уменьшился их размер и выраженность пигментации. На Рисунке 75Б при проведении дерматоскопического исследования отмечается начало регресса и снижение интенсивности коричневой окраски пигментной псевдосети в очаге.

**А****Б**

Рисунок 74 – Динамика элементов у пациентки, 17 лет с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза:
А – до лечения; Б – через 2 года на фоне антимедиаторной терапии кетотифеном

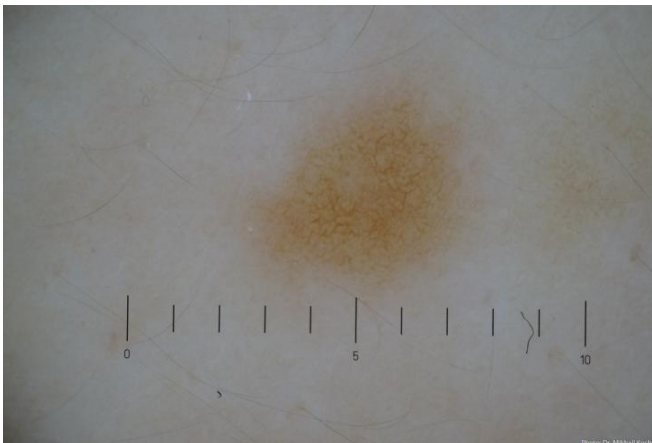
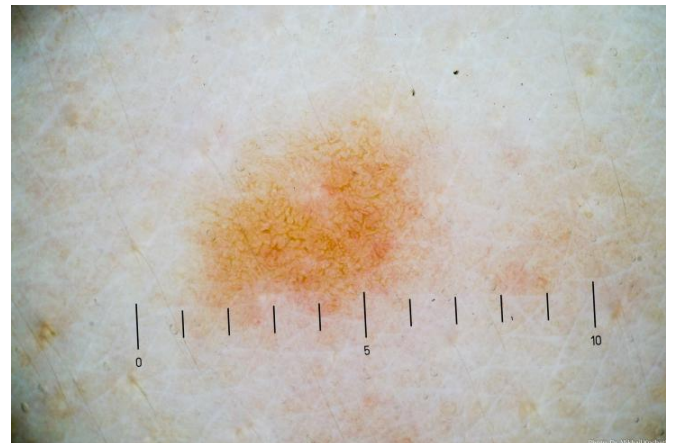
**А****Б**

Рисунок 75 – Динамика элементов у пациентки 17 лет при дерматоскопическом исследовании:
А – до лечения; Б – через 2 года на фоне антимедиаторной терапии кетотифеном

Демонстрация на Рисунках 74 и 75 медленного регресса очагов наглядно подтверждает необходимость выбора контрольных точек исследования с интервалом в 1 год для оценки эффективности проводимой лекарственной терапии, продемонстрированных в Таблице 78.

Наблюдение за пациентами показало, что назначение топической терапии при различных клинических формах КМ должно проводиться с учетом морфотипов КМ (Таблица 80).

Таблица 80 – Схема дифференцированного применения средств наружной и системной терапии при различных морфотипах кожного мастоцитоза

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 Уходовая терапия Коррекция уровня 25-гидроксивитамина D
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

Длительность лечения наружным препаратом предполагает, что после окончания курса пациент должен быть осмотрен врачом для решения вопроса о продолжении, отмене или назначении другого лекарственного средства.

3.7. Алгоритм оказания помощи детям с кожным мастоцитозом с учетом анализа факторов риска

В отечественной дерматологической практике разработке алгоритмов по ведению детей с КМ долгое время не уделялось внимания. В связи с отсутствием действующих федеральных клинических рекомендаций были разработаны методические рекомендации, утвержденные Департаментом здравоохранения города Москвы, систематизировавшие результаты научного исследования, проводимого на базе ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» [28].

В зарубежной литературе в разные годы было опубликовано несколько алгоритмов ведения пациентов с КМ, актуальных на момент их публикации и с учетом региональных особенностей оказания медицинской помощи детям [118, 217, 260, 303].

При разработке рекомендаций и алгоритмов для оказания помощи детям с КМ была принята во внимание гетерогенность детского мастоцитоза, варьирующая от изолированной и множественной МК до СМ [45, 107, 216, 260, 321]. Также были учтены результаты нашего многолетнего исследования, обобщившего возрастные особенности вариабельности концентраций сывороточной триптазы в норме 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) [3, 12, 13, 28, 32, 43, 57]. В последние годы в научной литературе широко обсуждается факт, что повышение БСТ может быть при

наследственной α -триптаземии (Н α Т). Кроме того, Н α Т и мастоцитоз могут быть сопутствующими заболеваниями [90, 92, 107, 127, 128]. Возможно, следовало бы рекомендовать скрининг на Н α Т у детей с повышенным уровнем сывороточной триптазы и органомегалией перед проведением исследования костного мозга [107, 164, 165]. Однако некоторые зарубежные ученые рекомендуют генетический тест на количество копий *TPSAB1* у всех детей с уровнем сывороточной триптазы выше 6,5 мкг/л [303], учитывая возрастные особенности, а не выше 8 мкг/л [3]. Тем не менее, ни одна лаборатория в стране в настоящее время не предлагает рутинный целевой генетический тест на количество копий *TPSAB1*. Принимая во внимание все новшества в диагностике заболеваний ТК, каждый универсальный диагностический алгоритм, по-видимому, не будет информативным в отдельных случаях гетерогенного КМ.

По нашему опыту работы с детьми с КМ, персонализированное наблюдение и лечение, адаптированное под особенности локальной системы здравоохранения, может быть наилучшим решением.

Таким образом, на **1 этапе – диагностическом** необходимо установить точный диагноз КМ (Таблица 81).

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 (Рисунок 76). 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.

Таблица 81 – Диагностический этап алгоритма

Клинико-диагностическое и лабораторное обследование	Детализация
Анамнез	Возраст дебюта. Текущие жалобы пациента. Предыдущее и настоящее лечение и его эффективность. Сопутствующие заболевания. Семейный анамнез (отягощенная наследственность). Вредные привычки
Физикальное обследование	Анализ кожного процесса и определении типичной морфологии высыпаний. Визуальная оценка высыпаний для дифференциальной диагностики с другими кожными заболеваниями. Пальпация лимфатических узлов
Феномен Дарье-Унны	Определяется с осторожностью при буллезных формах КМ
Дерматоскопическое исследование	Оценка высыпаний для диагностики КМ, дифференциальной диагностики с меланоцитарными образованиями
Патоморфологическое исследование	Выполняется при сомнительном феномене Дарье и нетипичных высыпаниях, при подозрении на моноППКМ при позднем дебюте процесса
ИГХ	При врожденном ДКМ для исключения других urgentных состояний, сопровождающихся буллезными высыпаниями
Биохимическое исследование	Общетерапевтический анализ крови, щелочная фосфатаза
ОАК, ОАМ	Уровень моноцитов, тромбоцитов, эозинофилов, СОЭ, риск анемии, гематурии при повышенных уровнях триптазы
БСТ в сыворотке крови	Повышенный уровень связан с риском СМ и анафилаксии
УЗИ органов брюшной полости и мезентериальные лимфатические узлы	Гепатоспленомегалия и лимфаденопатия являются признаками СМ
Мутация <i>KIT</i> D816V в периферической крови	Определяется при повышенном уровне триптазы, органомегалии для определения риска развития СМ
Коагулограмма	Рецидивирующие носовые кровотечения, гематурия, гемоколит



Рисунок 76 – Схема-алгоритм диагностики и наблюдения детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

На третьем этапе врач, осуществляющий диспансерное наблюдение пациента, определяет группу риска, и следовательно, соответствующий объем исследований и направление терапии (Рисунок 77).

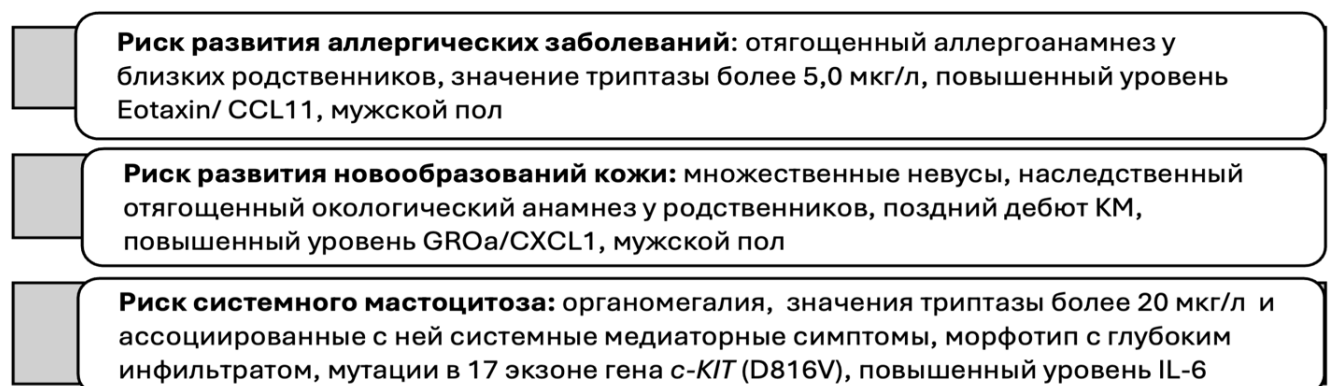


Рисунок 77 – Группы риска, формируемые на третьем этапе диагностического алгоритма

Этапность наблюдения и выделение групп риска позволяет определить логику маршрутизации детей с КМ для оказания необходимого объема междисциплинарной специализированной помощи в системе московского здравоохранения (Рисунок 78).

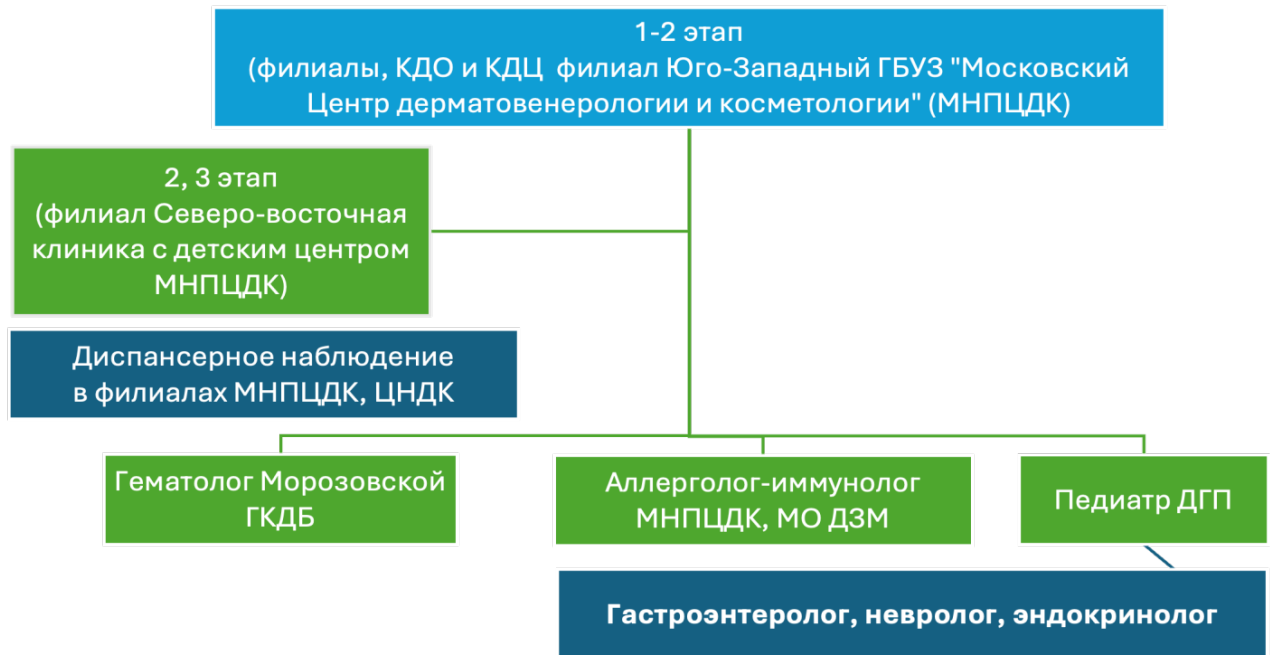


Рисунок 78 – Маршрутизация детей с кожным мастоцитозом в системе московского здравоохранения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост числа детей, заболевших КМ, является предметом научных исследований всего мирового сообщества ученых в связи с отсутствием достаточной информации по его распространенности [14, 23, 34, 70, 74, 76, 102, 130]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в университетской клинике дерматовенерологии Университета Аристотеля (Салоники, Северная Греция) в 1974–1976 гг., выявило всего 8 случаев КМ (пигментной крапивницы) в детской популяции из 12 000 пациентов. При анализе структуры кожных заболеваний, проведенном сотрудниками той же клиники за период 2013–2015 гг. при обследовании 944 детей, мастоцитоз был выявлен у 23 (2,2%) детей [70].

В нашем исследовании за весь исследуемый период 2017–2023 гг. показатель заболеваемости КМ у детей вырос в 2,4 раза, регистрация врожденных аномалий (пороков развития) кожи за аналогичный период выросла в 2,9 раза. В 2022 г. заболеваемость составила 16,6 случаев на 100 000 детского населения г. Москвы, в 2023 г. – 7,24 случаев на 100 000 детского населения г. Москвы. Рост абсолютных и интенсивных показателей с улучшением клинической и лабораторной диагностики редких заболеваний и мастоцитоза в том числе. Возможно, что современные методы диагностики повлияли на постепенное увеличение доли мастоцитоза в структуре врожденных аномалий (пороков развития) кожи. Так, в 2019 г. на долю КМ приходилось 25,2% от всех случаев пороков кожи. В 2023 г. эта цифра составила 39,4%, что позволяет говорить, что почти каждый третий случай порока развития, выявленного у детей, приходится на КМ.

Результаты нашего исследования также согласуются с данными ранее проведенных зарубежных исследований о редкой встречаемости кожной формы мастоцитоза. Так, в Испании распространенность КМ составляла 5,4 случая на 1000 пациентов с дерматологическими заболеваниями у детей, в Мексике 1 случай КМ приходился на 500 детей, впервые обратившихся за помощью по поводу дерматологического заболевания [295].

В проспективное исследование были включены данные 310 пациентов (186 (60,0%) мальчиков и 124 (40,0%) девочек) с разными клиническими формами

КМ в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно. У трети детей, наблюдаемых нами, процесс дебютировал в возрасте старше 1 года, а у 17,4% – после двух лет. Анализ дебюта КМ важен с прогностической точки зрения и необходим для формирования индивидуальной траектории ведения детей с КМ, поэтому были выделены группы с дебютом до 2 лет (полиППКМ, МК и ДКМ) и после 2 лет (моноППКМ и множественные МК). Множественные МК с медиаторными симптомами, уровнем триптазы выше 5,0 мкг/л, лимфаденопатией и органомегалией протекают более тяжело по сравнению с изолированными мастоцитами ($\chi^2=27,59$, $p<0,05$, ОШ=3,67) и являются индикаторами более тяжелого течения процесса и риска перехода процесса в ППКМ ($r=0,395$, $p<0,05$). Единичные зарубежные исследования по данной проблеме также подтверждают, что позднее начало заболевания в детском возрасте коррелирует с длительно повышенным риском развития СМ или характеризуются длительным вялотекущим процессом [156, 187].

В процессе исследования впервые определены факторы риска, которые могут влиять на развитие КМ в грудном возрасте: гестоз и угроза прерывания беременности ($r=0,442$), прием во время беременности препаратов дидрогестерона (или микронизированного прогестерона) ($r=0,411$), смена климата ($r=0,401$), курение родителей ($r=0,464$). Слабую корреляционную зависимость продемонстрировали такие факторы риска, как анемия ($r=0,392$) и перенесенные в период гестации инфекционные заболевания ($r=0,352$), искусственное вскармливание ($r=0,303$). Их следует учитывать в совокупности с более значимыми факторами. Поскольку в данном исследовании было впервые проанализированы факторы риска, их изучение следует продолжать на более крупных по численности выборках.

При оценке риска развития моноППКМ с поздним дебютом во внимание были приняты такие параметры, как резкая смена климата ($r=0,653$, $p<0,01$) и курение родителей ($r=0,453$, $p<0,05$), которые продемонстрировали наличие хорошей и умеренной корреляционной связи.

Научных исследований, посвященных изучению наследственности при КМ у детей, в настоящее время нет. Есть отрывочные сведения в систематическом обзоре С. Méni et al. (2015) и ряде обзорных статей [80, 187, 216]. В обзорной статье F. Giona (2021) выразила мнение, что даже при наличии сведений об опубликованных семейных случаях, детский мастоцитоз считается спорадическим заболеванием, а не наследственным [156]. Нами, в свою очередь, был проведен анализ отягощенной наследственности по мастоцитозу и анализ сопутствующей патологии у родителей с оценкой онкоанамнеза, поскольку исследованиями последних лет показана роль рецептора КИТ ТК не только в передаче зародышевых мутаций, но и в индукции опухолей кожи и слизистых, включая меланому [99, 233, 292]. Выявлено, что наличие случаев мастоцитоза в семье играло значимую роль в дебюте моноППКМ ($r=0,689$, $p<0,01$) по сравнению с полиППКМ ($\chi^2=23,209$, $p<0,01$, ОШ=3,37). У родственников детей с моноППКМ указания на отягощенный семейный онкоанамнез и аутоиммунные заболевания были достоверно чаще, чем при других клинических формах КМ ($p<0,05$). Данный анализ позволил сделать вывод, что семейный онкоанамнез может служить фактором риска, влияющим на развитие клональных ТК ($r=0,427$, $p<0,05$).

В связи с данным обстоятельством детям с ППКМ и отягощенной наследственностью (по мастоцитозу, онкопатологии и аутоиммунной патологии) было проведено исследование на наличие активирующих мутаций в гене *c-KIT* и концентрации хемокина GRO α /CXCL1. В нашей выборке ($n=36$) зародышевые мутации определялись у 15 (41,7%) детей в 9, 13, 14 экзонах, реже – в 11 и 17 экзонах. Медианное значение концентрации хемокина GRO α /CXCL1 составило Ме 356,0 [231,0; 422,0] пг/мл, что превышало значения в контрольной группе в 2,66 раза ($\chi^2= 3,95$, $p<0,05$). Среднее значение триптазы в данной выборке пациентов составило $14,2\pm 4,8$ мкг/л. Выявлена значимая положительная корреляция между концентрациями хемокина GRO α /CXCL1 и триптазы в сыворотке крови ($r_s=0,620$, $p<0,01$). Таким образом, полученные нами результаты продемонстрировали, что дети с повышенной триптазой, семейным онкоанамнезом и выявленными зародышевыми мутациями в гене *c-KIT* с высокой долей

вероятности могут быть группой высокого онкориска [21, 38, 147, 153, 230, 274, 282] (Таблица 76). Также было выявлено, что в группе моноППКМ ($n=64$) частота невусов составляет 27 (42,2%) и достоверно выше ($p<0,01$), чем в группе полиППКМ ($n=139$) – 18 (12,9%). Факт неслучайности большей заболеваемости невусами среди детей с моноППКМ не подлежит сомнению ($\chi^2=7,963$, $p<0,01$, ОШ= 4,21).

Отягощенный семейный аллергоанамнез явился фактором риска для клинических форм с ранним дебютом – полиППКМ, ДКМ и МК ($r=0,418$, $p<0,01$). В процессе обследования аллергические заболевания были диагностированы у 40,9% детей. Пациенты с изолированной или множественными мастоцитами достоверно чаще страдали развитием аллергической патологии, чем дети с ППКМ ($\chi^2=6,465$, $p=0,012$). Мы предполагаем, что дети с ППКМ – клинически распространенным процессом – чаще получают антимедиаторную терапию и наблюдаются у разных специалистов, чем дети с МК. Существующее ошибочное мнение о быстром регрессе мастоцитом и их «безобидности» приводит к отсутствию должного ухода, наружной терапии и динамического наблюдения за больными. Уровень общего IgE превышал возрастную норму у 19,4% пациентов среди всех обследованных 310 детей с мастоцитозом. При сравнительном анализе уровней общего IgE в обеих группах детей с КМ (с сопутствующими аллергическими заболеваниями и без) определение данного показателя не явилось статистически значимым признаком – индикатором наличия аллергического заболевания ($\chi^2=1,171$, $p=0,331$). Поскольку превышение возрастного показателя общего IgE чаще определялось при полиППКМ, была изучена корреляционная связь между уровнем триптазы и уровнями общего IgE у девочек и мальчиков отдельно. Корреляционная связь между изучаемыми показателями у девочек ($r_s=0,081$) и мальчиков ($r_s=0,112$, $p>0,05$) с полиППКМ отсутствовала. По этой причине 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. Полученные нами результаты соответствуют данным, полученным испанскими исследователями. По данным исследования испанского сообщества мастоцитоза (REMA), из 210 детей с КМ аллергические заболевания были выявлены у 44,7%, атопический дерматит – у 6,4%, ринит – у 14,9% детей. Распространенность аллергических заболеваний с проявлениями и ассоциированных с sIgE у испанских детей с КМ составила 23,9% [248] (в нашем исследовании аллергические заболевания выявлены у 40,9%, и sIgE – у 18,7% от всех обследованных 310 детей с КМ).

Следует отметить, что превышение значения общего IgE выше 600 Ед/л отмечалось из 310 детей только у 2 (0,6%) пациентов с КМ с разными клиническими формами и относительно низким значением БСТ, что свидетельствует скорее о спорадических случаях, чем о закономерности.

По данным литературы, сопутствующие аллергические заболевания оказались хорошими прогностическими маркерами среди детей с КМ [101, 186]. В нашем исследовании сопутствующие аллергические заболевания также достоверно чаще диагностировались при клинических формах КМ с ранним дебютом, чем при поздних ($\chi^2=21,677$, $p<0,01$, ОШ= 4,21). Уровни эозинофилов и базофилов в крови у детей с аллергическими заболеваниями были в пределах возрастной нормы.

Таким образом, при диспансерном наблюдении детей с КМ с ранним дебютом требуется контроль за развитием аллергических и IgE – независимых атопических заболеваний, консультация аллерголога-иммунолога. С помощью метода логистической регрессии и ROC-кривой было научно обосновано выделение группы детей аллергического риска, которое позволило обосновать организацию этапа персонализированного наблюдения детей с КМ в нашем исследовании (Рисунок 76).

Среди основных факторов риска, влияющих на развитие СМ у взрослых, зарубежными учеными называются возраст, мужской пол, морфология ТК, мультилинейная вовлеченность в *KIT* D816V, цитопения, аллельная нагрузка *KIT* D816V и дополнительные (зародышевые или соматические) мутации в связанных

с гематологическими новообразованиями и другими драйверными генами [118, 124, 147, 153, 186, 230, 238-240, 314].

В нашей стране изучение факторов риска, влияющих на развитие СМ у детей, не проводилось. В 2016 г. выделение моноППКМ у детей в отдельную группу [106] подтвердилось включением его в классификацию ВОЗ в 2022 г., именно как группу риска СМ [233, 294].

Таким образом, в третью группу риска в нашем исследовании вошли дети с риском развития СМ – дети с моноППКМ, органомегалией, высоким уровнем триптазы и ассоциированными с ней медиаторными симптомами (ЖКМС, флашинги, кровотечения, неврологические симптомы). Органомегалия и мезаденит диагностировалась у 20,3% пациентов, т.е. у каждого пятого пациента с моноППКМ. При анализе уровней триптазы в группе детей с моноППКМ медианные значения фермента составили Ме 10,9 мкг/л. Значения триптазы у пациентов с моноППКМ и органомегалией продемонстрировали еще более высокие уровни фермента: медиана Ме 12 [8,79; 30,0] мкг/л. По данным P. Valent (2020) и A. Tobío et al. (2020) органомегалия при мастоцитозе у взрослых была ассоциирована с повышением значения IL-6 [235, 311]. Положительную корреляцию IL-6 с триптазой, ЩФ, количеством лейкоцитов, протромбиновым временем, частичным тромбопластиновым временем продемонстрировали K. Brockow et al. (2005) у 29 пациентов с мастоцитозом [172].

E. Woźniak et al. (2023) показали, что *KIT* D816V-трансформированные ТК синтезируют IL-8, IL-6 и хемокин MCP-1(CCL2) [292]. Повышение активности CCL2/хемокинового рецептора приводит к экспрессии фермента TG2, который в свою очередь инициирует миграцию ТК в кожу и костный мозг с последующей дегрануляцией воспалительных цитокинов, гистамина и лейкотриенов (LTC4) [292].

В нашем исследовании медианное значение хемокина MCP-1(CCL2) у детей с моноППКМ 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 определена умеренная корреляционная зависимость, что

характерно для пациентов со «взрослым» типом ППКМ с органомегалией ($r_s=0,576$, $p<0,05$), подтверждая высокую активность клональных ТК при данном типе КМ.

Среднее значение концентрации IL-6 в сыворотке крови у пациентов с моноППКМ 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 IL-6 и БСТ ($r_s=0,938$, $p<0,01$). Значения 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 ($\chi=3,956$, $p<0,05$). Однако, в обеих выборках 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.

Повышенные значения хемокина MCP-1(CCL2) в изученных выборках больных с различными формами КМ (полиППКМ, моноППКМ и ДКМ) демонстрируют дисбаланс концентраций хемокинов в сыворотке крови и наличием воспалительного процесса в коже и системных симптомов, связанных с активацией и дегрануляцией ТК.

Впервые в нашем исследовании продемонстрирована частота нарушений свертывания крови у детей с КМ (3,2%) и их связь с повышенными уровнями хемокинов. До этого были указания на нарушения гемостаза при СМ [64, 264]. В процессе настоящего исследования были проанализированы клинические и лабораторные данные детей с указаниями на кровотечения (носовые кровотечения, гемоколит и гематурию). В связи с тем, что у пациентов в клиническом анализе крови наблюдались повышение уровня эозинофилов и моноцитов, были проанализированы уровни хемокинов Eotaxin/CCL11 и MCP-1 (CCL2). Значение Eotaxin/CCL11 у пациентов с нарушениями гемостаза превышало значение в контрольной группе в 1,25 раза. Значение MCP-1(CCL2) у пациентов с нарушениями гемостаза превышало значение в контрольной группе в 2,55 раза.

Между концентрациями хемокина MCP-1(CCL2) и значениями БСТ в сыворотке крови в выборке пациентов с нарушением гемостаза выявлена слабая корреляционная зависимость ($r_s=0,245$, $p>0,05$), как и в ситуации с хемокином Eotaxin/CCL11 ($r_s=0,307$, $p>0,05$).

Также впервые в нашем исследовании затронута проблема неврологических медиаторных симптомов, наиболее выраженных у детей с моноППКМ. Неврологические и психокогнитивные проявления при КМ у детей не являются редкостью и составили в нашем исследовании 11,6% среди всех наблюдаемых пациентов. Продемонстрирована положительная корреляционная связь между концентрациями сывороточной триптазы, IL-6 у детей и хемокина MCP-1(CCL2) у детей с различными типами ППКМ и неврологическими медиаторными симптомами.

Изучение коморбидной патологии у детей с КМ впервые продемонстрировало низкие значения 25-гидроксивитамина D и высокую частоту гемангиом (6,1%). Самые низкие значения витамина D определялись у детей с моноППКМ и ДКМ. Сопутствующие неврологические заболевания, патология опорно-двигательного аппарата и признаки дисплазии соединительной ткани (плоскостопие, сколиоз, нарушение сердечного ритма и т.д.) наблюдались у половины детей с моноППКМ, обследованных в отношении уровня 25-гидроксивитамина D. Продемонстрирована корреляционная связь между низкими значениями витамина D и тяжестью клинических проявлений ППКМ ($r=0,304$, $p<0,05$). Между значениями триптазы и повышенными концентрациями IL-6 у детей с мономорфным типом ППКМ и дефицитом витамина D выявлена прямая корреляционная связь ($r_s = 0,596$, $p<0,01$). Сниженный уровень 25-гидроксивитамина D и высокая концентрация БСТ и IL-6 могут являться индикатором более тяжелого течения моноППКМ. С другой стороны, показатели витамина D и БСТ можно использовать как доступный скрининг у детей с моноППКМ для оценки медиаторной активности клональных ТК.

Согласно результатам исследования концентрация хемокина MCP-1/CCL2 в периферической крови у всех пациентов с ДКМ превышала контрольные значения.

Исследованиями продемонстрировано, что MCP-1/CCL2 способствует развитию воспаления и фиброза [84, 88, 320], как и триптаза [3, 5, 15, 29, 37], поэтому можно предположить, что уровни хемокина будут высокими при выраженном воспалительном процессе в коже при ДКМ и отражать выраженность развития в дальнейшем фиброза. Концентрация IL-1RA была снижена у пациентов с ДКМ и с давностью процесса менее 2-х лет. У остальных пациентов с давностью процесса более 3 лет значения IL-1RA находились в пределах референсных значений. Концентрация хемокинов IL-8/CXCL8 в сыворотке крови превышала значения контрольной группы вне зависимости от давности заболевания. Концентрации IL-6 у всех пациентов с ДКМ находились в пределах референсных значений.

Физиологические уровни базальной сывороточной триптазы могут различаться у здоровых людей в зависимости от количества ТК, скорости базальной секреции, количества копий гена *TPSAB1*, кодирующего альфа-триптазу, и функции почек [68, 69, 169, 266-268, 270, 278, 290,]. Согласно данным современных исследований медиана базального уровня триптазы в сыворотке у здоровых людей составляет около 5 мкг/л [3, 37, 264, 269, 290, 318].

В детской практике дискуссия по интерпретации значений триптазы при мастоцитозе остается открытой. Это связано с неоднородностью клинических проявлений при КМ и яркими проявлениями системных симптомов дегрануляции ТК при значениях фермента ниже 11,0 мкг/л [3, 177, 296, 303, 307].

По данным нашего исследования среднее базальное значение триптазы в контрольной группе составило 2,55 мкг/л, что совпадает с результатами европейских исследований [141, 262, 306]. Значения триптазы в контрольной группе и группах с различными клиническими формами мастоцитоза в нашем исследовании достоверно отличались. Это подчеркивает необходимость определения уровней триптазы при всех формах мастоцитоза, включая МК. Мы согласны с результатами единственного европейского исследования (Испания, 2012 г.), в котором проанализированы уровни триптазы у 111 детей с КМ [177]. Базальный уровень триптазы у испанских пациентов с ППКМ составил 5,1 мкг/л, ДКМ – 45,5 мкг/л. Авторы подчеркнули, что превышение уровня триптазы выше

6,0 мкг/л требует обязательного назначения антимедиаторной терапии и тщательного наблюдения за пациентами. Также испанские авторы указали, что 12 из 111 детей, страдающих мастоцитозом, потребовалась госпитализация из-за тяжелых, опасных для жизни симптомов активации ТК [177]. Нашим исследованием продемонстрированы медианные уровни фермента, которые характерны для всей исследуемой группы и каждой клинической формы КМ у детей в отдельности. Мы предполагаем, что значение триптазы 5,0 мкг/л является пороговым и определяющим тщательное наблюдение за детьми с КМ. По данным проведенного исследования развитие кожных и системных симптомов, опосредованных дегрануляцией ТК, наблюдалось у детей с различными клиническими формами КМ при значениях триптазы 5,0 мкг/л и выше [3, 13, 57]. Таким образом повышение значение фермента у детей с КМ выше 5,0 мкг/л является фактором риска более тяжелого течения заболевания ($r=0,849$, $p<0,01$). Согласно данным европейских исследований, исходный уровень триптазы ниже 8,0 мкг/мл не исключает первичных заболеваний ТК и риска развития анафилаксии [307]. Принимая во внимание, что у каждого четвертого ребенка (24,7%) в нашем исследовании исходный уровень триптазы превышал значение 11,0 мкг/л проблема междисциплинарного ведения КМ становится более чем очевидна. Наибольшее внимание следует уделять детям с моноППКМ («взрослый» тип КМ) по причине позднего дебюта и высокого риска трансформации в индолентный СМ. Значение медианы 10,9 мкг/л у детей и подростков с моноППКМ в нашем исследовании аналогично данным исследования зарубежных авторов (M.C. Carter et al., 2018, W.R. Sperr et al., 2002), продемонстрировавших аналогичные уровни триптазы у взрослых с мастоцитозом с мономорфными высыпаниями на коже без признаков системности (медиана 10 мкг/мл, диапазон 2–23 мкг/мл) [3, 118, 270].

Неожиданный результат высоких исходных уровней триптазы в сыворотке крови при множественных и «больших» (более 2 см) мастоцитомах (Me 8,4 [4,6; 14,5] мкг/л), полученный в нашем исследовании, возможно, связан с глубиной залегания и высокой плотностью ТК-инфильтратов в дерме. Тщательное клинико-лабораторное обследование детей с мастоцитомами позволит

предупредить развитие кожных и системных медиаторных симптомов [3]. Изолированные мастоцитомы размером менее 1 см («малые»), вероятно, связаны с меньшей нагрузкой ТК, так как значения триптазы выше 11,0 мкг/л определялись у 5,7% детей с «малыми» мастоцитомы.

В связи с особенностями формирования инфильтратов ТК при КМ по отношению к слоям кожи нами были выделены три морфотипа:

- морфотип с поверхностным расположением ТК-инфильтрата в верхней трети (сосочковом слое) дермы (наблюдается при полиППКМ, «малых» МК);
- морфотип с поверхностным и глубоким (сетчатый слой) расположением ТК-инфильтрата в дерме (наблюдается при моноППКМ);
- морфотип с массивным ТК-инфильтратом (характерен для ДКМ и «больших» МК).

Систематизация и сопоставление полученных результатов изучения лабораторных параметров у пациентов с различными морфотипами КМ для определения их в группу риска проведена в Таблице 82.

Таблица 82 – 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%

Продолжение Таблицы 82

С глубоким в сетчатом слое дермы и/или глубоким и поверхностным расположением ТК-инфильтрата (моноППКМ)	БСТ $\geq 11,0$ мкг/л, IgE повышен у 17,2 % детей	Повышенные уровни хемокинов MCP-1(CCL2) и GRO α /CXCL1, 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), 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 (МК)	БСТ $< 11,0$ мкг/л IgE повышен у 15,7% детей	Незначительно повышенный или в пределах референсных значений уровень хемокина MCP-1(CCL2) Повышенный уровень хемокина GRO α /CXCL1 у пациентов с гемангиомами	Мезаденит – у 6,9% детей

Глубина и интенсивность ТК-инфильтрата влияет на эффективность наружной лекарственной терапии, в связи с этим по итогам исследования предложена схема дифференцированного применения лекарственных средств для наружного применения с учетом морфотипа КМ.

В исследовании продемонстрирована информативность дерматоскопического исследования, сопоставлены патоморфологические и дерматоскопические паттерны при разных морфотипах, которые позволяют не только облегчить клиническую диагностику заболевания, но и использовать их как инструмент динамического наблюдения за регрессом элементов и эффективностью

терапии [9, 10]. Зарубежные публикации, посвященные дерматоскопии мастоцитоза, в основном описывают признаки, характерные для определенных клинических форм и не проводят сопоставление с патоморфологической картиной заболевания [114-117, 121, 131, 132]. Дерматоскопический метод необходим для дополнительного обследования пациентов с моноППКМ и с сопутствующими множественными меланоформными невусами [220].

Предложенный алгоритм диагностики, патогенетического лечения и диспансерного наблюдения позволил систематизировать тактику ведения пациентов с таким гетерогенным заболеванием как мастоцитоз.

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.

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 антимаediatorной 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСТ – базальный уровень сывороточной триптазы

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДК – дендритные клетки

ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКМС – желудочно-кишечные медиаторные симптомы

ЖКСО - желудочно-кишечные стромальные опухоли

ИГ – инфантильная гемангиома

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИМК – изолированная мастоцитома кожи (солитарная)

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

КМ – кожный мастоцитоз

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ММК – множественные мастоцитомы кожи

моноППКМ – мономорфный тип пятнистопапулезного кожного мастоцитоза

МПК – моноклеары периферической крови

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАА – отягощенный акушерский анамнез

полиППКМ – полиморфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ТК – тучная клетка

ТКС – тучноклеточная саркома

СРБ – С-реактивный белок

СМ – системный мастоцитоз

АІМ – Американская инициативная группа по мастоцитозу

ЕСNM – Европейская сеть компетенций по мастоцитозу

FGF – фактор роста фибробластов

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

H α T – наследственная α -триптаземия

IL – интерлейкин

IFN- γ – гамма-интерферон

LT - лейкотриен

MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемотаксический белок

NGF – фактор роста нервов

N-MH – N-метилгистамин

PAF – фактор активации тромбоцитов

PG – простагландин

PDGF – фактор роста тромбоцитов

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

SCF – фактор стволовых клеток

TG2 – трансглутаминаза 2

TGF- β – трансформирующий фактор роста-бета

TNF- α – фактор некроза опухолей- α

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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.
2. Агрессивный системный мастоцитоз с поражением кожи по типу генерализованной пигментной крапивницы (клинический случай) / Е. В. Соколовский, В. В. Ястребов, А. В. Щербатов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №2. – С. 60–63.
3. 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.
4. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / Н. И. Ильина, И. Б. Заболотских, Н. Г. Астафьева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 15-26.
5. Атякшин, Д. А. Триптаза как полифункциональный компонент секретома тучных клеток / Д. А. Атякшин, А. С. Бурцева, Н. Т. Алексеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С.121-132.
6. Белозерова, В.Л. Клинический случай мастоцитоза у новорожденного ребенка / В. Л. Белозерова, Н. П. Бондаренко, М. Ю. Бондаренко // Медицинские перспективы. – 2011. – № 2. – С. 68–72.
7. Болезни кожи новорожденных и грудных детей: краткое руководство для врачей / И. А. Горланов, Л. М. Леина, И. Р. Милявская, Д. В. Заславский. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2016. – С. 170–174. – ISBN 5-667-00402-4. – Текст : непосредственный.
8. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под редакцией академика РАМН Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. –

Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896с. – ISBN 978-5-9704-2710-1. – Текст : непосредственный.

9. Дерматоскопия в диагностике кожного мастоцитоза у детей / Н. Н. Потекаев, Е. И. Касихина, М. А. Кочетков [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 1. – №22. – С. 75-82.
10. 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.
11. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров в определении эндотипов и фенотипов атопического дерматита и оценке эффективности терапии / О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко, Е. В. Смольников [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2023. – Т. 20. – №4. – С. 521-542.
12. Диффузный кожный мастоцитоз: случай из практики / Н. Н. Потекаев, Е. И. Касихина, М. А. Кочетков [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 5. – №22. – С. 580-587.
13. 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.
14. 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.
15. Значения уровня эозинофильного катионного белка и триптазы при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях / Л. С. Комарова, Н. Б. Михайлова, И. И. Нестерович [и др.] // Медицинская Иммунология. – Т. 10 – № 4 –5. – С.79-84.
16. Касимов, Н.К. Мастоцитоз (клиника, морфология, лечение) / Н. К. Касимов, А. А. Каламкармян, И. С. Персина. – Душанбе : Изд-во «Ирфон», 1991. – 128 с. – ISBN 5-667-00402-4. – Текст : непосредственный.

17. Касимов, Н. Клинико-морфологические особенности и разработка новых методов лечения мастоцитоза у детей и взрослых : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук специальность 14.00.11 Кожные и венерические болезни, 14.00.15 Патологическая анатомия / Касимов Нарзилозон; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 1986. – 15 с.
18. 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.
19. Касихина, Е.И. Морфологические особенности кожного мастоцитоза у детей / Е. И. Касихина, М. Н. Острецова // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 120-120.
20. Касихина, Е. И. Ретроспективный анализ клинического течения и сроков регресса солитарной мастоцитомы у детей / Е. И. Касихина, М. Н. Острецова, Г. П. Терещенко // Медицинский Совет. – 2021. – № 8. – С. 72-76.
21. Касихина, Е. И. Частота мутаций в гене с-KIT у детей с кожным мастоцитозом / Е. И. Касихина, М. А. Медникова // Проблемы медицинской микологии. – 2024. – Т. 26. – № 2 (265). – С. 137-137.
22. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней : руководство для врачей : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / М. А. Пальцев [и др.]. – Москва : Медицина, 2006. – 511 с. – ISBN 5-225-03962-6. Текст : непосредственный.
23. Клинико-эпидемиологические характеристики кожного мастоцитоза среди детского населения города Москвы / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, М. Н. Острецова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21. – № 1. – С.74-81.
24. Клинические случаи: ошибки в диагностике кожных форм мастоцитоза у детей / Л. К. Асламазян, К. Е. Эфендиева, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19. - №3. – С. 258–262.

25. 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.
26. 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.
27. Кожные и венерические болезни : Руководство для врачей. В 4 томах. / Под редакцией академика РАМН Ю. К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3.– 432 с. – ISBN 5-225-02858-6. – Текст : непосредственный.
28. Кожный мастоцитоз у детей: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Н. Н. Потекаев, 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.
29. Колесникова, Н. В. Тучные клетки при аллергическом и инфекционном воспалении / Н. В. Колесникова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 2 – №6. – С.79–84.
30. Мамаев, А.Н. Статистические методы в медицине / А. Н. Мамаев, Д. А. Кудлай. – Москва : Практическая медицина, 2021. –136с. – ISBN 978- 5-98811-635-6. – Текст : непосредственный.
31. Мастоцитоз (обзор литературы и описание клинических случаев) / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, С.Р. Горячева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 12.– №86. – С. 127–134.
32. 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.
33. Мастоцитоз у детей / Т. Ю. Лебедева, О. Б. Федерякина, В. В. Дубенский, О. Р. Катунина // Тверской медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 361–370.
34. Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей / В.Г. Потапенко, В.В. Байков,

- Э. Г. Бойченко [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 2. – №8. – С.13–25.
35. Мастоцитоз у детей: характеристика группы 111 пациентов / В. Г. Потапенко, К. А. Скорюкова, Е. В. Лисукова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97 – № 4. – С. 135–140.
36. Мастоцитомы и ювенильная ксантогранулема у детей / Н.Н. Потекаев, Е.И. Касихина, О.В. Жукова, М.Н. Острцова [и др.] // Медицинский Совет. – 2024. – №14. – С.38–44.
37. Мачарадзе, Д. Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога / Д.Ш. Мачарадзе // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – Т. 64. – № 1. – С. 4–14.
38. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза / К. М. Шкурлатовская, А. С. Орлова, Е. В. Силина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63. – №3. – С.127–133.
39. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза / А. Л. Меликян, И. Н. Суборцева, В. А. Шуваев [и др.]. // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т.66. – №2. – С. 280–311.
40. 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.
41. Особенности клинической картины мастоцитоза у детей / О. А. Шустова, Д. А. Шнайдер, А. В. Моррисон [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11. – №3. – С. 439–441.
42. Особенности секреции хемокинов мононуклеарными и дендритными клетками: роль гистаминовых рецепторов H3/H4- типа / В. С. Евстратова, Н. А. Ригер, Д. Б. Никитюк [и др.] // Медицинская иммунология. – 2016. – №5. – С. 437–442.
43. 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.

44. Патоморфология мастоцитоза кожи / Е. И. Касихина, Н. Н. Потекаев, О. Р. Катунина [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – № 6. – С. 201–208.
45. Потапенко, В. Г. Тяжелое течение кожного мастоцитоза у ребенка: клиническое наблюдение / В. Г. Потапенко, С. Р. Талыпов // Практика педиатра. – 2024. – №1. – С. 47–52.
46. Прилуцкий, А. С. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита / А. С. Прилуцкий, К. Е. Ткаченко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 1(56). – С. 19–27.
47. Прошутинская, Д. В. Клинические особенности мастоцитоза у пациентов детского возраста / Д. В. Прошутинская, О. С. Маковецкая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №1. – С. 12–20.
48. Рахматуллина, Н. М. Клинические случаи мастоцитоза во врачебной практике / Н. М. Рахматуллина, Г. З. Гарифуллина // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 4. – С. 598–601.
49. Роль гистаминергической системы в регуляции питания / Р. А. Ханферьян, Н. О. Мильченко, Т. Н. Солнцева [и др.] // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – №3. – С.4–10.
50. Системный мастоцитоз у детей: редкость, сущность, клиническая презентация и последствия (клинический случай) / Е. Н. Охотникова, К. В. Меллина, Е. В. Поночевная [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6. – №4. – С. 594–612.
51. Случай узловой формы мастоцитоза / Е. В. Павлова, И. В. Улитина, Ю. Э. Русак [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №2. – С. 76–80.
52. Современный взгляд на дифференциальную диагностику ультразвуковых характеристик лимфатических узлов при мезадените у детей / С. С. Никитин, Н. Б. Гусева, А. А. Карцева [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Том 17. – №17. – С. 231–237.
53. Тамразова, О. Б. Кожные формы мастоцитоза в детской практике. Клиническое наблюдение пятнисто-папулезной формы мастоцитоза у грудного

- ребенка / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова // Клинический разбор в общей медицине. – 2020. – №1. – С. 60–66.
54. Теплюк, Н.П. Качество жизни и уровень депрессии у больных с мастоцитозом / Н.П. Теплюк, П.М. Пятилова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 40–42.
55. Теплюк, Н. П. Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания / Н. П. Теплюк, П. М. Пятилова // Лечащий врач. – 2018. – №10. – С. 91–95.
56. Терапевтические подходы при диффузном кожном мастоцитозе у детей: обзор литературы и собственный клинический опыт / Т.Т. Валиев, Н.Н. Мурашкин, Т.С. Бельшева Т.С. [и др.] // Вопросы современной педиатрии.– 2024. – Т.23.– №5. – С.384-390.
57. 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.
58. Халиулин, Ю. Г. Мастоцитоз: клинические проявления, методы диагностики и тактика ведения пациентов / Ю. Г. Халиулин // Лечащий врач. – 2012. – №8. – С. 10–16.
59. Цибулькина, В. Н. Патофизиология тучных клеток при мастоцитозе: значение в клинике и диагностике / В. Н. Цибулькина, Н. А. Цибулькин // Практическая медицина. – 2016. – Т. 101. – №9. – С.7–11.
60. Чернавина, К. М. Лечение пациентов с мастоцитозом: обзор литературы / К. М. Чернавина, А. С. Орлова, Е. А. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2021. – Т. 14. – № 3. – С. 361–369.
61. Шабельская, В. В. Пигментная крапивница: случай младенческого кожного мастоцитоза / В. В. Шабельская, Г. Н. Тарасенко, А. Ю. Колтакова // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5. – №5. – С.34–38.

62. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors / Q. Tian, H. F. Jr. Frierson, G. W. Krystal, C. A. Moskaluk // *Am J Pathol.* – 1999. – Vol. 6. – №154. – P.1643-1647.
63. Adya, K. A. Dermoscopy of Cutaneous Mastocytoma/ K.A. Adya, A.C. Inamadar, A. Palit // *Indian Dermatol Online J.* – 2018. –Vol.3. –№9. – P.218-219.
64. A French National Survey on Clotting Disorders in Mastocytosis / A.B. Carvalhosa, A. Aouba, G. Damaj [et al.] // *Medicine (Baltimore).*– 2015. –Vol. 40. – №94. –P.1414.
65. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // P. Valent, C. Akin, K. Hartmann [et al.] // *Cancer Res.* – 2017. –Vol. 6. – №77. – P.1261-1270.
66. Analysis of tryptase levels in infants and children with wheezy bronchitis / J. Gasiorowska, M. Czerwionka-Szaflarska, G. Swincow [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2006. – №126. – P. 516–521.
67. Anaphylaxis and epinephrine autoinjector use in pediatric patients with cutaneous mastocytosis / A. Ertugrul, N. Baskaya, S. Cetin, I. Bostanci // *Pediatr Dermatol.* – 2021. – Vol. 5. – №38. – P.1080 –1085.
68. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry / L. B. Grabenhenrich, S. Dölle, A. Moneret-Vautrin [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016.– Vol. 4. – №137. – P.1128 –1137.e1
69. An Unusual Transition from Cutaneous to Systemic Mastocytosis in a Pediatric Patient / K. Patel, L. Cuervo-Pardo, S. Cresoe, V. Cavero-Chavez // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* – 2023. – Vol. 4. – № 36. – P.150 –152.
70. A retrospective epidemiological study of skin diseases among pediatric population attending a tertiary dermatology referral center in Northern Greece. / E. Vakirlis, G. Theodosiou, Z. Apalla [et al.] // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2017. – N.10.– P.99 –104.
71. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow

- pathology / K. Brockow, C. Akin, M. Huber, D. D. Metcalfe // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – Vol. 4. – №48. – P. 508 –516.
72. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis / M. C. Carter, S. T. Clayton, H. D. Komarow [et al.] // *J Allergy Clin Immunology.* – 2015. – Vol. 6. – №136.– P1673-1679.e3.
73. Azaña, J. M. Update on mastocytosis (part 2): categories, prognosis, and treatment / J. M. Azaña, A. Torrelo, A. Matito // *Actas Dermosifiliogr.* – 2016. – Vol. 1. – №107. – P. 15 –22.
74. Ben-Amitai, D. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients / D. Ben-Amitai, A. Metzker, H. A. Cohen // *Isr Med Assoc J.* – 2005. – Vol. 5. – №7. – P. 320 –322.
75. Bonadonna, P. Mastocytosis and allergic diseases / P. Bonadonna, C. Lombardo, R. Zanotti // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – №24. – P.288-297.
76. Brockow, K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis / K. Brockow // *Immunology and allergy clinics of North America.* – 2014. – Vol. 2 – №34. – P. 283 –295.
77. Bullous mastocytosis: a fatal outcome / M. Murphy, D. Walsh, B. Drumm [et al.] // *Pediatr Dermatol.* –1999. – Vol. 16. – №6. – P. 452 –455.
78. Butterfield, J.H. Nontryptase urinary and hematologic biomarkers of mast cell expansion and mast cell activation: status 2022 / J.H. Butterfield // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2022. – №10. – P.1974–1984.
79. Butterfield, J. H. Mast Cell Mediators of Significance in Clinical Practice in Mastocytosis / J.H. Butterfield, A. Ravi, T. Pongdee // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2018. – Vol. 3. – №38. – P.397–410.
80. Castells, M. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations / M. Castells, D. D. Metcalfe, L. Escribano / *American Journal of Clinical Dermatology.* – 2011. – №12. – P. 259–270.

81. Castells, M. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management / M. Castells, J. Butterfield // *J Allergy Clin Immunology Pract.* – 2019. – Vol. 4. – №7. – P.1097–1106.
82. Castells, M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis / M. Castells // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2006. – №26. – P. 465–485.
83. Castells M.C., Akin C. Mastocytosis (cutaneous and systemic): Evaluation and diagnosis in children. Uptodate. 2018 URL: <https://www.uptodate.com/contents/mastocytosis-cutaneous-and-systemic-evaluation-and-diagnosis-in-children>. (Дата обращения: 05.12.2020).
84. CCL2 is a KIT D816V-dependent modulator of the bone marrow microenvironment in systemic mastocytosis / G. Greiner, N. Witzeneder, A. Berger [et al.] // *Blood.* – 2017. – Vol.3. – №129. – P.371 –382.
85. Challenges in the diagnosis of cutaneous mastocytosis / K. Brockow, R. K. Bent, S. Schneider [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 2. – №14. – P. 161.
86. Chauhan, P. Dermoscopy of urticaria pigmentosa / P. Chauhan, N. Bhardway, N. Shirazi // *Indian Dermatol Online J.* – 2020. – Vol. 3. – №11. – P.475 –476.
87. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis / K. Brockow, R.K. Bent, S.Schneider [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2024. – Vol. 2. – 14. – P.161.
88. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis / B. Nedoszytko, M. Sokołowska-Wojdyło, K. Ruckemann-Dziurdzińska [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2014. – Vol. 2. – № 31.– P. 84 –91.
89. C-kit Asp-816-Val mutation analysis in patients with mastocytosis / A.Verzijl, R. Heide, A. P. Oranje [et al.] // *Dermatology.* – 2007. – Vol. 1. – №214. – P.15 –20.
90. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases / M. Lange, M. Niedozytko, J. Renke [et al.] // *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2013. – № 27. – P.97–102.
91. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms / I. Alvarez-Twose,

- D. González de Olano, L. Sánchez-Muñoz [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 6. – №125. – P. 1269–1278.e2.
92. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase / C. Fellingner, W. Hemmer, S. Wohrl [et al.] // Allergol. Immunopathol. – 2014. – №42. – P.544–552.
93. Clinical correlates of the presence of the Asp816Val c-kit mutation in the peripheral blood mononuclear cells of patients with mastocytosis // A.S. Worobec, T. Semere, H. Nagata, D. D. Metcalfe // Cancer. – 1998. – Vol. 10. – №83. – P.2120-9.
94. Clinical and Demographic Characteristics of Cutaneous Mastocytosis in Childhood: Single-center Experience / A. Yazal Erdem, D. Özyörük, S. Emir [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2022. – Vol. 1. – №44. – P. 227-232.
95. Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis / B. Nedoszytko, M. Arock, J. J. Lyons [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 1. – №22. – P.411.
96. Clinicopathological Profile of Childhood Onset Cutaneous Mastocytosis from a Tertiary Care Center in South India / D. Sathishkumar, A. Balasundaram, S. M. Mathew [et al.] // Indian Dermatol Online J. – 2021.– Vol. 5. – №12. – P.706-713.
97. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults / M. A. Middelkamp Hup, R. Heide, B. Tank [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2002.– Vol. 2. – N. 16. – P.115-20.
98. Correlation between IgE synthesis, tryptase and IgE regulatory cytokines in cutaneous forms of mastocytosis / E. Kasikhina, N. Potekaev, O. Zhukova [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2023. – N5. – Vol.131. – S3–S13. – Abstract 040.
99. Cruse, G. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms / G. Cruse, D. D. Metcalfe, A. Olivera // Immunol Allergy Clin North Am. – 2014. – Vol.2. – №34. – P.219-37.
100. Cutaneous mastocytosis: A dermatological perspective / C. Di Raimondo, E. Del Duca, D. Silvaggio [et al.] // Australas J Dermatol. – 2021. – Vol.1. – №62. – P.1-7.

101. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors / A. Matito, J. M. Azaña, A. Torrelo, I. Alvarez-Twose // *Immunology Allergy Clin North Am.* – 2018. – Vol.3. – №38. – P.351-363.
102. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients / G. Akoglu, G. Erkin, B. Cakir, G. Boztepe // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol.8. – № 20. – P. 969-73.
103. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases / A.E. Kiszewski, C. Durán-Mckinster, L. Orozco-Covarrubias [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2004. – Vol.3. – №18. – P. 285-290.
104. Cutaneous Mastocytosis in Childhood-Update from the Literature / F. Sandru, R. C. Petca, M. Costescu [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.7. – №10. – P.1474.
105. Cutaneous mastocytosis treatment: strategies, limitations and perspectives / J. Czarny, M. Lange, H. Ługowska-Umer, R. J. Nowicki // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2018.– Vol.6. – №35. – P.541-545.
106. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology / K. Hartmann, L. Escribano, C. Grattan [et al.] // *J Allergy Clin Immunology.* – 2016. – Vol.1. – №137. – P.35-45.
107. Current Challenges in the Diagnosis of Pediatric Cutaneous Mastocytosis / H. Ługowska-Umer, J. Czarny, A. Rydz [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol.23. – №13. – P.3583.
108. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives / M. Arock, C. Akin, O. Hermine, P. Valent // *Eur J Haematol.* –2015. – Vol.6. – №94. – P.474-90.
109. D'Arena, G. Darier sign and cutaneous involvement in mastocytosis / G. D'Arena, G. Vita, P. Musto // *Br J Haematol.* – 2014. – Vol.4. – №167. – P.440.
110. da Silva, E.Z. Mast cell function: a new vision of an old cell / E. Z. da Silva, M. C. Jamur, C. Oliver // *J Histochem Cytochem.* – 2014. – Vol.10 – №62. – P.698-738.

111. Darier's sign in urticaria pigmentosa-significance of perivascular eosinophilic infiltration / E. Maehara, M. Kido-Nakahara, T. Ito, [et al.] // *Allergol Int.* – 2018. – Vol.4. – №67. – P.532-534.
112. Degos, R. Réticulose mastocyties / R. Degos // *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie.* – 1951. – Vol.58. – № 4. – P.435-440.
113. Dermatoscopic findings of cutaneous mastocytosis / B. N. Akay, H. Kittler, H. Sanli [et al.] // *Dermatology.* – 2009. – Vol.3. – № 218. – P.226-230.
114. Dermatoscopy of Urticaria Pigmentosa with and without Darier's Sign in Skin of Colour / B. Nirmal, A. S. Krishnaram, Y. Muthu, P. Rajagopal // *Indian Dermatol Online J.* – 2019. – Vol.5. – №10. – P.577-579.
115. Dermoscopic Demonstration of Darier Sign / S. Mukherjee, S. Neem, P. Sinha [et al.] // *Dermatol Pract Concept.* – 2021. – Vol.1. – №11. – e2021114.
116. Dermoscopic features of different forms of cutaneous mastocytosis: a systematic review / M. Sławińska, A. Kaszuba, M. Lange [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.16. – №11. – P.4649.
117. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis / S. Vano-Galvan, I. Alvarez-Twose, E. De las Heras [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2011. – Vol.9. – №147. – P.932-940.
118. Detection of KIT D816V in peripheral blood of children with manifestations of cutaneous mastocytosis suggests systemic disease / M. C. Carter, Y. Bai, K. N. Ruiz-Esteves [et al.] // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol.5. – №183. – P.775-782.
119. Diffuse Cutaneous Mastocytosis: A Current Understanding of a Rare Disease / A. Rydz, M. Lange, H. Ługowska-Umer [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol.3. – №25. – P.1401.
120. Diffuse Cutaneous Mastocytosis Masquerading as Epidermolysis Bullosa / K. Kleewein, R. Lang, A. Diem [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2011. – N. 28. – P. 720–725.
121. Diffuse Cutaneous Mastocytosis: A Rare Entity and its Dermoscopic Features / S. Kaur, L. Kaur, S. Dayal, S. Singh // *Indian Dermatol Online J.* – 2023. – Vol.1. – №15. – P.156-158.

122. Diffuse cutaneous mastocytosis: report of a severe case with fatal outcome // M. Ghiasi, A. Ghanadan, S. B. Jesri [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2011. – Vol.3. – №17. – P.7.
123. Diffuse cutaneous mastocytosis: Case report and literature review / A. M. Hosking, J. Makdisi, F. Ortenzio [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2018. – Vol.6. – №35. – P.348-352.
124. Diffuse Cutaneous Mastocytosis with Novel Somatic KIT Mutation K509I and Association with Tuberous Sclerosis / I. M. Otani, R. W. Carroll, P. Yager [et al.] // *Clin. Case Rep.* – 2018. – №.6. – P. 1834–1840.
125. Drugs and Vaccines Hypersensitivity in Children with Mastocytosis / F. Mori, G. Crisafulli, A. Bianchi [et al.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol.11. – №11. – P. 3153.
126. Durmaz, A.M. Clinical spectrum of patients diagnosed with childhood mastocytosis: a retrospective single center experience/ A. M. Durmaz, Ö. Özdemir // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2025. – Vol. 57. - №3. – 120-127.
127. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology / W. R. Sperr, A. El-Samahi, M. Kundi [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol.10. – №39. – P.914–923.
128. Elevated Basal Serum Tryptase: Disease Distribution and Variability in a Regional Health System / A. M. Waters, H. J. Park, A. L. Weskamp, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol.9. – №10. – P.2424-2435.e5.
129. 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. – Abstract 467.
130. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark / S. S. Cohen, S. Skovbo, H. Vestergaard [et al.] // *Br J Haematol.* – 2014. – Vol.4 – N.166. – P.521-528.
131. Errichetti, E. Dermoscopy in Monitoring and Predicting Therapeutic Response in General Dermatology (Non-Tumoral Dermatoses): An Up-To-Date Overview / E. Errichetti // *Dermatol Ther (Heidelb).* – 2020. – Vol.6. – №10. – P. 1199-1214.

132. Errichetti E. Dermoscopy of Inflammatory Dermatoses (Inflammoscopy): An Up-to-Date Overview / E. Errichetti // *Dermatol Pract Concept*. – 2019. – Vol.3. – №9. – P.169-180.
133. Errichetti, E. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): An expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society / E. Errichetti // *Br. J. Dermatol*. – 2019.– №182. – P. 454–467.
134. Establishing diagnostic criteria for mastocytosis in skin biopsies / P. Drabent, L. Polivka, J. Agopian [et al.] // *Histopathology*. – 2022. – Vol.3. – №80. – P.501-514.
135. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase / F. Ruëff, B. Przybilla, M. B. Biló, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. –Vol.1. –№126.– P.105-11.e5.
136. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives / P. Valent, M. Arock, P. Bonadonna [et al.] // *Wien Klin Wochenschr*. – 2012. –Vol.23-24. – №124. – P.807-814.
137. European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis / P. Valent, L. Escribano, S. Broesby-Olsen [et al.] // *Allergy*. 2014. – Vol.10. – №69. – P.1267-1274.
138. Evolution of urticaria pigmentosa into indolent systemic mastocytosis: abnormal immunophenotype of mast cells without evidence of c-kit mutation ASP-816-VAL / F. Noack, L. Escribano, K. Sotlar [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2003. – Vol.2. – №44. – P. 313-319.
139. Exploring the prevalence of learning disabilities in children with cutaneous mastocytosis: A pilot cohort study / A. Seamens, B. Taussig, K. Penziner [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. –2016. – Vol.6. – №75 – P.1254-1255.
140. Factors influencing serum total tryptase concentrations in a general adult population / A. Gonzalez-Quintela, L. Vizcaino, F. Gude, J. Rey // *Clin Chem Lab Med*. – 2010. – Vol. 5. – №48. – P.701-706.

141. Factors that predict disease severity in atopic dermatitis: The role of serum basal tryptase // U. M. Sahiner, B. Buyuktiryaki, H.E. Gungor [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2018. – Vol. 5. – №39. – P.371-376.
142. Fatal food anaphylaxis in adults and children / E. Novembre, M. Gelsomino, L. Liotti [et al.] // Ital J Pediatr. – 2024 – Vol. 1. – №50.– P.40.
143. Fett, N. M. Familial urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations / N. M. Fett, J. Teng, B. J. Longley // Am J Dermatopathol. – 2013. – Vol.1. – № 35. – P.113-116.
144. Flushing and increase of serum tryptase after mechanical irritation of a solitary mastocytoma / C. Bussmann, T. Hagemann, J. Hanfland [et al.] // Eur J Dermatol. – 2007. – Vol.4. – №17. – P.332-334.
145. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophila / V. Rastogi, D. Singh, J. J. Mazza [et al.] // Clin Med Res. – 2018. – Vol.1-2. – №16. – P.16-28.
146. Flushing, fatigue, and recurrent anaphylaxis: a delayed diagnosis of mastocytosis / T. Gülen, H. Hägglund, S.E. Dahlén, [et al.] // Lancet. –2014. – Vol.9928. – №383. – P.1608.
147. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms / G. Cruse, D. D. Metcalfe, A. Olivera // Immunol Allergy Clin North Am. – 2014. – Vol. 2. – №34. – P. 219-237.
148. Galli, S. J. Mast cells in allergy and infection: Versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity / S. J. Galli, M. Tsai // Eur. J. Immunol. – 2010. – №40. – P.1843–1851.
149. GATA-2-deficient mast cells limit IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions in human subjects / A. Desai, K. Sowerwine, Y. Liu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2019. – №144. – P.613–617.
150. Gastrointestinal Manifestations in Systemic Mastocytosis: The Need of a Multidisciplinary Approach / M. Zanelli, M. Pizzi, F. Sanguedolce, [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13. – №13.– P.3316.

151. Genetically defined individual reference ranges for tryptase limit unnecessary procedures and unmask myeloid neoplasms / J. Chovanec, I. Tunc, J. Hughes [et al.] // *Blood Adv.* – 2023. – Vol. 9. – №7. – P.1796-1810.
152. Genetic Regulation of Tryptase Production and Clinical Impact: Hereditary Alpha Tryptasemia, Mastocytosis and Beyond / B. Sprinzl, G. Greiner, G. Uyanik [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 5. – №22. – P.2458.
153. Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially wild-type KIT patients / N. Arase, M. Wataya-Kaneda, H. Murota [et al.] // *J Dermatol.* – 2020. – Vol. 4. – №47. – P.426-429.
154. Genotypic and phenotypic characteristics of Chinese neo-nates with cutaneous mastocytosis: A case report and literature review / Y. Li, X. Li, X. Liu [et al.] // *J Int Med Res.* – 2020. – Vol. 9. – № 48. – P.300060520952621.
155. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa / A. Beghini, M. G. Tibiletti, G. Roversi, A. M. Chiaravalli // *Cancer.* – 2001. – Vol. 3. – №92. – P. 657-62.
156. Giona, F. Pediatric Mastocytosis: An Update / F. Giona // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 1. – №13. – P.2021069.
157. Gisondi, P. Pimecrolimus in dermatology: atopic dermatitis and beyond // P. Gisondi, C.N. Ellis, G. Girolomoni // *Int J Clin Pract.* – 2005.– Vol. 8. –№59.– P.969-74.
158. Golkar, L. Mastocytosis / L. Golkar, J. D. Bernhard // *Lancet.* – 1997. – Vol. 9062. – №349. – P.1379-1385.
159. González-de-Olano, D. Insights in Anaphylaxis and Clonal Mast Cell Disorders / D. González-de-Olano, I. Álvarez-Twose // *Frontiers in Immunology.* – 2017. – №8 – P.792.
160. Gordon, J. R. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/cachectin / J. R. Gordon, S. J. Galli // *Nature.* –1990. – Vol. 6281. – №346. – P. 274-276.
161. Greenhawt, M. Mastocytosis and allergy / M. Greenhawt, C. Akin // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 5. – №7. – P.387-92.

162. Gülen, T. A. Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. / T. A. Gülen // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 21. – №13. – P.3307.
163. Hannaford, R. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children / R. Hannaford, M. Rogers // *Australas J Dermatol*. – 2001. – №42. – P.15-21.
164. Hartmann, K. Mastocytosis: recent advances in defining the disease / K. Hartmann, B. M. Henz // *Br J Dermatol*. – 2001. – №144. – P. 682—695.
165. Hartmann, K. Cutaneous mastocytosis – clinical heterogeneity / K. Hartmann, B. M. Henz // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2002. – Vol. 2. – №127. – P.143-6.
166. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach / S. Pulfer, S. Ziehefreund, J. Gebhard [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – Vol. 8. – №9. – P.3166-3175.e2.
167. Hermans, M. A. W. Histopathological characteristics are instrumental to distinguish monomorphic from polymorphic maculopapular cutaneous mastocytosis in children / M. A. W. Hermans, S. G. M. A. Pasmans, N. J. T. Arends // *Clin Exp Dermatol*. – 2022. – Vol. 9. – №47. – P.1694-1702.
168. Heterogeneity of mast cells in mastocytosis and inhibitory effect of ketotifen and ranitidine on indolent systemic mastocytosis / M. Kurosawa, H. Amano, N. Kanbe [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 1997. – №100(6 Pt 2). – S.25-32.
169. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study // R. Y. Lin, L. B. Schwartz, A. Curry [et al.] // *J Allergy Clin Immunology*. – 2000 Jul. – №106(1 Pt 1). – P. 65-71.
170. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells / C. L. Hofstra, P. J. Desai, R. L. Thurmond, W. P. Fung-Leung. // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 3. – №305. – P.1212-1221.
171. Hussain, S. H. Pediatric mastocytosis. / S. H. Hussain // *Curr Opin Pediatr*. – 2020. – Vol.4. – № 32. – P.531–538.
172. IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis / K. Brockow, C. Akin, M. Huber, D. D. Metcalfe // *Clin. Immunol*. – 2005. – №115. – P.216–223.

173. 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. – №2. – P. AB226. – Abstract 697.
174. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy / S.T. Yavuz, C. Sackesen, U. M. Sahiner [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol.3. – №68. – P.386-389.
175. Immunophenotype of Pediatric-onset Mastocytosis Does Not Correlate with Clinical Course / S. Greenberger, H. Landov, Y. Confino [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2019. – №36. – P.477–481.
176. Increased IL-6 plasma levels in indolent systemic mastocytosis patients are associated with high risk of disease progression / A. Mayado, C. Teodosio, A.C. Garcia-Montero [et al.] // Leukemia. – 2015. – №30. – P.124–130.
177. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis / I. Alvarez-Twose, S. Vañó-Galván, L. Sánchez-Muñoz [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol.6. – №67. – P. 813-821.
178. Indolent systemic mastocytosis in a child: A rare and difficult diagnosis / Y. A. Torun, A. B. Ergul, E. G. Kazancı [et al.] // Indian J Paediatr Dermatol. – 2016. – №17. – P.306–308.
179. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data / D. A. Arber, A. Orazi, R. P. Hasserjian [et al.] // Blood. – 2022. – Vol.11. – №140. – P.1200-1228.
180. Interobserver variability in the classification of childhood maculopapular cutaneous mastocytosis / A. Torrelo, L. Vergara-de-la-Campa, J. M. Azaña [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2021. – Vol.10. – №35. – P.2079-2084.
181. In utero presentation of aggressive systemic mastocytosis in a neonate / A. Huang, N. Fiadorchanka, K. Brar [et al.] // Br J Dermatol. – 2017. – Vol.5. - №177. – P.1439-1441.

182. Ishikawa, M. Infantile Urticaria Pigmentosa with Eosinophilic Infiltration: A Case Report / M. Ishikawa, Y. Hanami, T. Yamamoto // *Indian J Dermatol.* – 2022. – Vol.4. – №67. – P.482.
183. Jarkvist, J. Diagnostic Evaluation of Hypersensitivity Reactions to Antibiotics in a Large Cohort of Mastocytosis Patients / J. Jarkvist, T. Gülen // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol.13. – №13. – P.2241.
184. Kaakati, R. N. Demographics, Types of Patient-Reported Allergic Diseases, and Anaphylaxis in Mastocytosis: A Single-Center US Experience / R. N. Kaakati, D. Khokhar, C. Akin // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Vol.13. – №2. – P.398-406
185. Kanwar, A. J. Cutaneous mastocytosis in children: an Indian experience / A. J. Kanwar, K. Sandhu. // *Pediatr Dermatol.* – 2005. – Vol.1. – №22. – P.87-89.
186. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis / M. Arock, K. Sotlar, C. Akin [et al.] // *Leukemia.* – 2015. – Vol.6. – №29. – P.1223-1232.
187. Klaiber, N. Mastocytosis in Children / N. Klaiber, S. Kumar, A. M. Irani // *Current Allergy and Asthma Reports.* – 2017. – Vol.11. – №17. –P. 80.
188. Komi, D. E. A. Mastocytosis: from a Molecular Point of View / D. E. A. Komi, T. Rambasek, S. Wöhr // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2018. – Vol.3. – №54. – P. 397-411.
189. Kovalszki, A. Eosinophilia in mast cell disease / A. Kovalszki, P. F. Weller // *Immunol Allergy Clin North Am.*– 2014. – Vol.2. –№ 34. – P.357-64.
190. Kwiatkowska, D. Role of Mast Cells in the Pathogenesis of Pruritus in Mastocytosis / D. Kwiatkowska, A. Reich // *Acta Derm Venereol.* – 2021. – Vol.10. – №101. – adv00583.
191. Large Congenital Cutaneous Mastocytoma Presenting with Recurrent Persistent Blistering: A Case Report / J. Cernova, M. Patel, M. Ligaj [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol.12. – №15. – P.e50306.

192. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis / T. Wiechers, A. Rabenhorst, T. Schick [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol.6. – №136. – P.1581-1590.e3.
193. Leung, A. K. C. Childhood Solitary Cutaneous Mastocytoma: Clinical Manifestations, Diagnosis, Evaluation, and Management / A. K. C. Leung, J. M. Lam, K. F. Leong // *Curr Pediatr Rev.* – 2019. – Vol.1. – №15. – P.42-46.
194. Longitudinal Study of Pediatric Urticaria Pigmentosa / A. Heinze, T. J. Kuemmet, Y. E. Chiu, S. S. Galbraith // *Pediatric Dermatology.* – 2017. – №34. – P.144–149.
195. Lyons, J. J. Inherited and acquired determinants of serum tryptase levels in humans / J. J. Lyons // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2021. – Vol.4. – №127. – P.420-426.
196. Lundequist, A. Biological implications of preformed mast cell mediators / A. Lundequist, G. Pejler // *Cell Mol Life Sci.* – 2011. – Vol.6. – №68.– P.965-975.
197. Management of a Neonate with Diffuse Cutaneous Mastocytosis: Case Report and Literature Review. / H. A. Jenkinson, A. D. Lundgren, M. C. Carter [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2019. – №36.– P. 486–489.
198. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases / G. Murdaca, A. Allegra, A. Tonacci [et al.] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol.8. – №10. – P.1877.
199. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors / K. Mukai, M. Tsai, H. Saito, S. J. Galli // *Immunol Rev.* – 2018. – Vol.1. – №282. – P.121-150.
200. Mast cells in mastocytosis and allergy - Important player in metabolic and immunological homeostasis/ J. Renke, S. Kędzierska-Mieszkowska, M. Lange [et al.] // *Adv Med Sci.* – 2019. – Vol.1. – № 64. – P. 124-130.
201. Mast cell sarcoma in an infant: a case report and review of the literature / M. A. Bautista-Quach, C. L. Booth, A. Kheradpour [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2013. – Vol.4. – № 35. – P. 315-20.
202. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease / K.N. Dileepan, V.V. Raveendran, R. Sharma [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – № 10. – P.1213320.

203. Mastocytosis: the great masquerader / J. S. Kong, S. Teuber, R. Hallett, M. E. Gershwin // Clin Rev Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 1. – №30. – P.53-60.
204. Mastocytosis – A Review of Disease Spectrum with Imaging Correlation / A. Elsaiey, H. S. Mahmoud, C.T. Jensen [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol.20. – №13. – P.5102.
205. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity / M. Lange, B. Nedoszytko, A. Górka [et al.] // Arch Med Sci. – 2012. – Vol.3. – №8. – P. 533-541.
206. Mastocytosis in children: a single-center long-term follow-up study / S. Popadic, J. Lalosevic, B. Lekic [et al.] // Int J Dermatol. – 2023.– Vol.5. – №62. – P.616-620.
207. Mastocytosis in the Skin: Disease Heterogeneity among Children and Adults / C. Fokoloros, P. Xepapadaki, E. Papadavid, A. Katoulis // Acta Derm Venereol. – 2023. – №103. – adv00845.
208. Mastocytosis Study Group Rotterdam. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis / R. Heide, M. A. Middelkamp Hup, P.G. Mulder [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2001. – Vol. 4. – №81. – P.273-276.
209. Mastocytosis i huden – uppdatering av kunskapsläget och riktlinjer för handläggning [Cutaneous mastocytosis - update and clinical guidelines] / A.Bergström, O.Rollman, L.Emtestam, [et al.] // Lakartidningen. – 2018. – №115:FASY.
210. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap / M. Beyens, J. Elst, M. L. van der Poorten [et al.] // Acta Clin Belg. – 2023. – Vol.4. – №78. – P.325-335.
211. Mastocytosis: One Word for Different Diseases / M. Criscuolo, L. Fianchi, A. M. E. Maraglino, L. Pagano // Oncology and Therapy. – 2018. – Vol.2. – N.6. – P.129-140.
212. Mediator-Related Symptoms and Anaphylaxis in Children with Mastocytosis. / K. Brockow, K. Plata-Nazar, M. Lange [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021.– Vol. 5. – №22. – P.2684.
213. Mastocytose systémique du nourrisson: à propos d'un cas avec atteinte respiratoire et digestive [Systemic infantile mastocytosis: about a case with respiratory and digestive involvement] / J. Chemli, S. Krid, A. Tfefha [et al.] // Arch Pediatr. – 2003. – Vol.10. – №10. – P.898-902.

214. Matito, A. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? / A. Matito, M. Carter // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2015. – Vol. 5. – №15. – P.22.
215. Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities / J. J. Lyons, G. Sun, K. D. Stone [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunology.* – 2014. – №133. – P.1471-1474.
216. Méni, C. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases / C. Méni, J. Bruneau, S. Georgin-Lavialle // *The British Journal of Dermatology.* – 2015. – №172. – P.642–651.
217. Molecular background, clinical features and management of pediatric mastocytosis: status 2021 / M. Lange, K. Hartmann, M. C. Carter [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – Vol. 5. – №22. – P. 2586.
218. Molecular quantification of tissue disease burden is a new biomarker and independent predictor of survival in mastocytosis / G. Greiner, M. Gurbisz, F. Ratzinger [et al.] // *Haematologica* – 2022. – Vol. 2. – №105. – P.366-374.
219. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini, B. E. Sawaya // *J Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 6. – №29. – P.313-26.
220. 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.
221. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus / S. Broesby-Olsen, I. Dybedal, T. Gülen [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2016. – Vol.5. – №96. – P.602-612.
222. Multidisciplinary Challenges in Mastocytosis and How to Address with Personalized Medicine Approaches / P. Valent, C. Akin, K. V. Gleixner [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol.12. – №20. – P.2976.
223. Zanotti, R. Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GISM Network / R. Zanotti, M. Bonifacio, C. Isolan [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol.24. – №13. – P.6380.

224. Natural evolution in pediatric cutaneous mastocytosis: 10-year follow-up / J. Czarny, J. Renke, A. Żawrocki [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2021. – Vol.10. – № 60. – P.1253-1257.
225. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis / M. Le, B. Miedzybrodzki, T. Olynych, [et al.] // *Postgrad Med.* – 2017. – Vol.8. – №129. – P.896-901.
226. Nemat, K. Cutaneous Mastocytosis in Childhood / K. Nemat, S. Abraham // *Allergol. Select.* – 2022. – №6. – P.1–10.
227. Neonatal onset diffuse cutaneous mastocytosis: a case report and review of the literature // H. Koga, T. Kokubo, M. Akaishi [et al.] // *Pediatr Dermatol.* – 2011. – Vol. 5. – №28. – P.542-546.
228. Neonatal mastocytosis with pachydermic bullous skin without c-Kit 816 mutation // T. Walker, G. von Komorowski, W. Scheurlen [et al.] // *Dermatology.* – 2006. – №212. – P.70–72.
229. Nettleship, E. Rare forms of urticaria. Reports of Medical and Surgical Practice in the Hospitals of Great Britain / E. Nettleship, W. Tay // *Br Med J.* –1869. – Vol.455. – №2. – P.323-325.
230. New Approach to Paediatric Mastocytosis: Implications of KIT D816V Mutation Detection in Peripheral Blood / J. Czarny, M. Żuk, A. Zawrocki [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2020. – Vol.10. – №100. – adv00149.
231. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced anaphylaxis infrequent in 388 patients with mastocytosis: A two-center retrospective cohort study / P. Bonadonna, F. Olivieri, J. Jarkvist [et al.] // *Front Allergy.* – 2022. – №3 – P.1071807.
232. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: association with elevated basal serum tryptase? / C. S. Seitz, K. Brockow, J. Hain, A. Trautmann // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2014. – Vol.1. – №10. – P.19.
233. New Insights into the Pathogenesis of Mastocytosis: Emerging Concepts in Diagnosis and Therapy / P. Valent, C. Akin, W. R. Sperr [et al.] // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2023. – №18. – P.361–386.

234. Okayama, Y. Development, migration, and survival of mast cells / Y. Okayama, T. Kawakami // Immunol Res. – 2006 – Vol.2. – №34. – P.97-115.
235. Oncogenic D816V-KIT signaling in mast cells causes persistent IL-6 production / A. Tobío, G. Bandara, D. A. Morris [et al.] // Haematologica. – 2020. – Vol.1. – №105. – P.124-135.
236. Özdemir, Ö. Cutaneous Mastocytosis in Childhood: An Update from the Literature / Ö.Özdemir // J. Clin. Pract. Res. – 2023. – №45. – P.311–320.
237. Pałgan, K. Mast Cells and Basophils in IgE-Independent Anaphylaxis / K. Pałgan // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol.24. - №16. – P.12802.
238. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations / C. Bodemer, O. Hermine, F. Palmerini [et al.] // J Investig Dermatol. – 2010. – №30. – P. 804–815.
239. Paediatric mastocytosis: long-term follow-up of 53 patients with whole sequencing of KIT. A prospective study / C. Meni, S. Georgin-Lavialle, L. Le Saché de Peufeilhoux, [et al.] // Br J Dermatol. –2018.– Vol.4. – 179. – P.925-932.
240. Pediatric cutaneous mastocytosis and *c-KIT* mutation screening / A. Ertugrul, I. Bostonian, A. Ozturk Kaymak [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2019. – Vol.2. – №40. – P.123-128.
241. Pediatric Cutaneous Mastocytosis with Motor and Intellectual Delay / Y. Watanabe, S. Morichi, T. Takamatsu [et al.] // Cureus. – 2023.– Vol.2. – №15. – e34536.
242. Pediatric mastocytosis-associated KIT extracellular domain mutations exhibit different functional and signaling properties compared with KIT-phosphotransferase domain mutations / Y. Yang, S. Letard, L. Borge, [et al.] // Blood. – 2010.– №116. – P.1114–23.
243. Pediatric-onset mastocytosis: a long-term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology / A. Uzzaman, I. Mari, P. Noel [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2009. – Vol.4. – №53. – P.629-634.
244. Persistent tryptase elevation in a patient with Gaucher disease / E. Schussler, A. Yang, J. J. Lyons [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. - 2018. – №6. – P.697–699.

245. Valent, P. Personalized Management Strategies in Mast Cell Disorders: ECNM-AIM User's Guide for Daily Clinical Practice / P. Valent, K. Hartmann, J. Schwaab [et al.] // *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – Vol.8. – №10. – P.1999-2012. e6.
246. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset / F. Lanternier, A. Cohen-Akenine, F. Palmerini [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol.4. – №3. – P.1906.
247. Platelets in the immune response: Revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis / P. Gill, N. L. Jindal, A. Jagdis [et al.] // *Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol.6. – №135. – P.1424-1432.
248. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) / D.G. de Olano, BdlH.Caballer, R.N. Lopez [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2007. – Vol.10. – №37. – P.1547-55.
249. Prognostic Impact of Organomegaly in Mastocytosis: An Analysis of the European Competence Network on Mastocytosis / J. Lübke, J. Schwaab, D. Christen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2023.– Vol.2. – №11. – P.581-590.e5.
250. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis / P. Valent, L. Escribano, S. Broesby-Olsen [et al.] // *Allergy*. – 2014. – № 69. – P.1267–1274.
251. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: case report and literature review / H. C. Shaffer, D. J. Parsons, D. B. Peden, D. Morrell // *J Am Acad Dermatol*. – 2006. – Vol.5. – №54. –P. 210-213.
252. Review of the Clinical Features and Management of Systemic Congenital Mastocytosis through the Presentation of An Unusual Prenatal-Onset Case / V. Larouche, M. F. Paré, P. O. Grenier [et al.] // *Curr Oncol*. – 2023. – Vol.10. – №30. – P.8992-9003.
253. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities / J. Y. Li, C. B. Ryder, H. Zhang, [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023.– Vol.23. – №15. – P. 5626.

254. Repositioning Drugs for Rare Diseases Based on Biological Features and Computational Approaches / B. Otero-Carrasco, L. Prieto Santamaría, E. Ugarte Carro [et al.] // Healthcare (Basel). – 2022. – Vol.9. – №10. – P.1784.
255. Riva, H. Cutaneous mastocytoma obscured by allergic contact dermatitis in an infant / H. Riva, K. Blegen, M. Tarbox // Clin Case Rep. – 2023. – Vol.9. – №11. – e7907.
256. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Siebenhaar, A. Förtsch, K. Krause [et al.] // Allergy. – 2013. – Vol.7. – №68. – P.949-952.
257. Safety and low incidence of anaphylaxis in performing oral drug and food challenges in mastocytosis / R. K. Bent, I. Varsanova, V. Faihs [et al.] // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2024. – Vol.13. – №2. – P.407-417.
258. Sagher, F. Mastocytosis and the mast cell / F. Sagher, Z. Even-Paz // Int. J. Dermatol. – 1980. – Vol.19. – №3. – P.117-123.
259. Sagües-Sesé, E. Cognitive, neuropsychiatric and neurological alterations in mastocytosis: A systematic review / E. Sagües-Sesé, N. García-Casares, I. Álvarez-Twose // Clin Transl Allergy. – 2023. – Vol.12. – №13. – e12319.
260. Schaffer, J.V. Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management / J.V. Schaffer // Am J Clin Dermatol. – 2021. – Vol.2. – №22. – P. 205-220.
261. Schwartz, L.B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis / L.B. Schwartz // Immunology Allergy Clin North Am. – 2006. – Vol.3. – №26. – P.451-463.
262. Serum tryptase, interleukin-6, SCORMA Index as disease severity parameters in childhood mastocytosis / M. Lange, J. Renke, J. Glen, [et al.] // Post Dermatol Alergol. – 2010. – №4. – P.238–245.
263. Serum Il-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adults patients / K. Hartmann, N. Wagner, A. Rabenhorst [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – №132. – P.232–235.
264. Secretory and Membrane-Associated Biomarkers of Mast Cell Activation and Proliferation / R. Parente, V. Giudice, C. Cardamone [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol.8. – №24. – P.7071.

265. Serum tryptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children / E. Cichocka-Jarosz, M. Sanak, A. Szczeklik [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2011. – № 21. – P.260–269.
266. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MAstocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis / R. Heide, K. van Doorn, P.G. Mulder [et al.] // *Clin Exp Dermatol.*– 2009. – Vol.4. – №34. – P.462-468.
267. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender / U. M. Sahiner, S. T. Yavuz, B. Buyuktiryaki [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol.5. – № 35. - P.404-408.
268. Seth, N. Serum tryptase levels in pediatric mastocytosis and association with systemic symptoms / N. Seth, K. T. Tuano, M. Buheis [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunology.* – 2020. –Vol.2. – №125. – P.219-221.
269. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: Correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease / W. R. Sperr, J. H. Jordan, M. Fiegl, [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunology.* – 2002. – №128. – P.136–141.
270. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes / W.R. Sperr, B. Stehberger, F. Wimazal [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2002. – Vol.5. — №43. – P.1097–105.
271. Serum Concentrations of Tryptase in Children / K. Sznurkowska, K. Plata- Nazar, G. Sikorska-Wisniewska [et al.] // *Pediatric. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2014. – №27. – P.70–74.
272. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis / M. Barnes, L. Van, L. DeLong, L. P. Lawley // *Pediatric Dermatology.* – 2014. – №31. – P.271–275.
273. Singalavanija, S. Cutaneous mastocytosis in Thai children / S. Singalavanija, W. Limpongsanurak // *J Med Assoc Thai.*– 2008.– Vol.3. – № 91. – P.143-146.
274. Shomali, W. The new tool "KIT" in advanced systemic mastocytosis / W. Shomali, J. Gotlib // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018. – Vol.1. – № 2018. – P.127-136.

275. Solitary Bullous Mastocytoma with Dermoscopic Features in a Neonate / Ö. Gündüz, D. Yıldırım, F. G. Erdoğan [et al.] // *Dermatol Pract Concept*. – 2019. – Vol.4. – №9. – P.302-303.
276. Solitary mastocytoma: tooth eruption as triggering factor / V. de Giorgi, C. Fabroni, B. Alfaioli [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2008. – Vol.12. – №47. – P.1274-1277.
277. Study Group of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). The Data Registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): Set Up, Projects, and Perspectives / P. Valent, J.N.G. Oude Elberink, A. Gorska [et al.] // *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice*. – 2019. – Vol.1. – №7. – P.81-87.
278. Standards of Pathology in the Diagnosis of Systemic Mastocytosis: Recommendations of the EU-US Cooperative Group / K. Sotlar, T.I. George, P. Kluin, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2022. – Vol.8. — №10. – P.1986-1998.e2.
279. Standardization of dermoscopic terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): An expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society / E. Errichetti, I. Zalaudek, H. Kittler [et al.] // *Br. J. Dermatol*. – 2019. – №182.– P. 454–467.
280. Substance P activates human eosinophils / M. Raap, U. Rüdrieh, S. Ständer [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2015. – Vol.7. – №24. – P.557-9.
281. Successful treatment with Omalizumab of a child affected by Systemic Mastocytosis: clinical and biological simplification / G. Bossi, V. Brazzelli, M. De Amici [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2023. – Vol.1. – №49. – P.6.
282. Successful treatment of progressive cutaneous mastocytosis with imatinib in a 2-year-old boy carrying a somatic KIT mutation / K.Hoffmann, A. Moser, P. Lohse [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 5.– №112. – P.1655-1657.
283. Swarnkar, B. Childhood Cutaneous Mastocytosis: Revisited / B. Swarnkar, R. Sarkar // *Indian J Dermatol*. – 2023. – Vol.1. – №68. – P. 121.
284. Systemic mastocytosis in children - therapeutic problems / A. Synakiewicz, T. Stachowicz-Stencel, J. Renke [et al.] // *Med Wieku Rozwoj*. – 2013. – Vol.2. – №17. – P.126-129.

285. Systemic mastocytosis with diffuse cutaneous involvement and haematological disease presenting in utero treated unsuccessfully with vincristine / J. Angus, I.H. Leach, J. Grant, J.C. Ravenscroft // *Clin Exp Dermatol.* – 2008. – Vol.1. – №33. – P.36-39.
286. Theoharides, T. C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders / T. C. Theoharides, P. Valent, C. Akin // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.19. – №373. – P.1885-1886.
287. Theoharides, TC. Autism spectrum disorders and mastocytosis / T.C. Theoharides // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2009. – Vol.4. – №22. – P.859-865.
288. Theoharides, T.C. Recent advances in our understanding of mast cell activation - or should it be mast cell mediator disorders? / T. C. Theoharides, I. Tsilioni, H. Ren // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2019. – Vol.6. – №15. – P.639-656.
289. Theoharides, T.C. Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients / T. C. Theoharides, W. Boucher, K. Spear // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002. – №128. – P.344–350.
290. The serum tryptase test: An emerging robust biomarker in clinical hematology / P. Valent, W.R. Sperr, K. Sotlar [et al.] // *Expert Rev. Hematol.* – 2014. – №7. – P.683–690.
291. The role of human mast cells in allergy and asthma / G.H. Banafea, S. Bakhashab, H.F. Alshaibi [et al.] // *Bioengineered.* – 2022. – Vol.3. – №13. – P. 7049-7064.
292. The Role of Mast Cells in the Induction and Maintenance of Inflammation in Selected Skin Diseases / E. Woźniak, A. Owczarczyk-Saczonek, M. Lange [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023.– Vol.8. – №24. – P.7021.
293. The Role of TRAF4 and B3GAT1 Gene Expression in the Food Hypersensitivity and Insect Venom Allergy in Mastocytosis / A. Górská, M. Gruchała-Niedoszytko, M. Niedoszytko [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2016. – Vol.6. – №64. – P.497-503.
294. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms / J.D. Khoury, E. Solary, O. Abla [et al.] // *Leukemia.* – 2022. – Vol.7. – №36. – P.1703-1719.

295. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis / G. Ferrante, V. Scavone, M.C. Muscia [et al.] // World Allergy Organ J. – 2015. – Vol.1. – №8. – P.5.
296. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: A single-center experience / M. Lange, A. Zawadzka, S. Schrors [et al.] // Adv Dermatol Alergol. – 2017. – №34. – P.306–312.
297. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology / B. Shakoory, S. M. Fitzgerald, S. A. Lee [et al.] // J Interferon Cytokine Res. – 2004. – Vol.5. – №24. – P.271-81.
298. The international consensus classification of mastocytosis and related entities / R.J. Leguit, S.A. Wang, T.I. George [et al.] // Virchows Arch. – 2023. – Vol.1. – №482. – P.99-112.
299. The Italian Mastocytosis Registry: 6-year experience from a hospital-based registry / S. Merante, V.V. Ferretti, C. Elena [et al.] // Future Oncol. – 2018. – Vol.26. – №14. – P. 2713-2723.
300. The many faces of pediatric urticaria / B. E. Sekerel, D. Ilgun Gurel, U.M. Sahiner [et al.] // Front Allergy. – 2023. – №4. – P.1267663.
301. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets / E. B. Thangam, E.A. Jemima, H. Singh [et al.] // Front Immunol. – 2018. – №9. – P.1873.
302. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population / I. Tarczoń, E. Cichocka-Jarosz, A. Knapp, P. Kwinta // Postepy dermatologii i alergologii. – 2022. – Vol.1. – №39. – P.13-19.
303. Tiano, R. Updates in Diagnosis and Management of Paediatric Mastocytosis / R. Tiano, I. Z. Krase, K. Sacco // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2023. – №23. – P.158–163.
304. Topical corticosteroids versus "wait and see" in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long-term follow-up // A. Patrizi, M. Tabanelli, I. Neri [et al.] // Dermatol Ther. – 2015. – Vol.2. – №28. – P.57-61.

305. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin / S. Ständer, H. Ständer, S. Seeliger [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol.5. – 156. – P.1020-1026.
306. Total serum tryptase levels are higher in young infants / W. Belhocine, Z. Ibrahim, V. Grandné [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2011. – Vol.6. – №22. – P.600-607.
307. Tryptase reference ranges are age-dependent in a large population-based cohort / M.C. Slot, L.H.J. Claessen, J.A.P. Bons [et al.] // *Allergy.* – 2022. – Vol.9. – №77. – P. 2833-2834.
308. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal / P. Valent, C. Akin, K. Hartmann [et al.] // *Hemasphere.* – 2021. – Vol.11. – №5. – P.646.
309. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases / J.M. Azaña, A. Torrelo, I.G. Mediero, A. Zambrano // *Pediatr Dermatol.* – 1994. – Vol.2. – №11. – P. 102-6.
310. Urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis / J. Keow, B. Chin-Yee, C.C. Hsia, K. Robertson // *Clin Case Rep.* – 2023. – Vol.12. – №11 – P.8302.
311. Valent, P. KIT D816V and the cytokine storm in mastocytosis: Production and role of interleukin-6 / P. Valent // *Haematologica.* – 2020. – №105. – P.5–6.
312. Valent, P. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts / P. Valent, C. Akin, D.D. Metcalfe // *Blood.* – 2017. – Vol.11. – №129. – P.1420-1427.
313. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms / I. Alvarez-Twose, D. González de Olano, L.Sánchez-Muñoz [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* –2012. – Vol.3. – №157. – P. 275-280.
314. Validation of dermatopathological criteria to diagnose cutaneous lesions of mastocytosis: importance of KIT D816V mutation analysis / J. Gebhard, H.P. Horny, T. Kristensen [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2022.– Vol.8. – №36. – P.1367-1375.
315. Vikse, J. Fatigue in Mastocytosis: A Case Series / J. Vikse, R. Omdal // *Clin Ther.* – 2019. – Vol.4. – №41.– P.625-632.

316. Wassmer, H. Mastozytose bei Kindern [Mastocytosis in children] / H. Wassmer, K. Hartmann // *Dermatologie (Heidelb)*. – 2023. – Vol.5. – №74. – P.323-329.
317. Wernersson, S. Mast cell secretory granules: armed for battle / S. Wernersson, G. Pejler // *Nat Rev Immunol*. – 2014. – Vol.7. – №14. – P.478-494.
318. Valent, P. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome / P. Valent, P. Bonadonna, K. Hartmann [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2019. – Vol.1. – №180. – P.44-51.
319. Worobec, A. S. Treatment of systemic mast cell disorders / A.S. Worobec // *Hematol Oncol Clin North Am*. – 2000. – Vol.3. – №14. – P.659-87.
320. Xu, H. Diverse exocytic pathways for mast cell mediators / H. Xu, N. R. Bin, S. Sugita // *Biochem Soc Trans*. – 2018. – Vol.2. – №46. – P.235-247.
321. Yankova, R. Cutaneous Mastocytosis with Persistent Blistering: Successful Treatment with Methylprednisolone and 3-Year Follow-Up Management / R. Yankova, T. Abadjieva, V. Belovezhkov // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2015. – Vol.2. – №5. – P.145-50.
322. Yellow and orange in cutaneous lesions: clinical and dermoscopic data / J. Bañuls, P. Arribas, L. Berbegal [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol.12. – №29. – P.2317-25.