https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-13-25

CC BY 4.0

Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей

В.Г. Потапенко[1], В.В. Байков[2], Э.Г. Бойченко[3], Д.В. Заславский[4], О.Л. Красногорская[4], Ю.А. Криволапов[5], Е.В. Лисукова[2], С.Я. Семинив[6], К.А. Скорюкова[1], А.А. Сыдиков[7], Т.Г. Кулибаба[8]

[1]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3; [2]Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12; [3]СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14, лит. А; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [5]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [6]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [7]Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Махтумкули, 103; [8]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Контактные данные: *Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru*

Введение. *Мастоцитоз – заболевание с разнообразными вариантами течения, характеризующееся клональной пролиферацией тучных клеток. Описание симптомов, терапии и прогноза в больших группах пациентов актуально в связи с редкостью заболевания.*

Цель исследования *– охарактеризовать половую и возрастную структуру, симптомы, терапию и прогноз мастоцитоза в группе детей на основании данных, полученных с помощью анкетирования родителей.*

Методы. *Проанализированы сведения о пациентах детского возраста с мастоцитозом, чьи родители обратились за консультацией к гематологу через социальную сеть «ВКонтакте» в период с ноября 2014 г. по август 2020 г. При первичном обращении выполнено анкетирование. Повторный опрос родителей проведен в период с мая по август 2020 г. Проанализированы возраст дебюта заболевания, семейный анамнез, симптомы, распространение сыпи, концентрация триптазы сыворотки крови, течение мастоцитоза и изменение симптомов после легкой естественной инсоляции.*

Результаты. *Изучены данные 163 детей, из них 86 (52,7 %) мальчиков и 77 (47,3 %) девочек. Медиана возраста – 6 (0,5–22) лет. Медиана наблюдения 61,5 (2–276) мес. Наиболее частым вариантом мастоцитоза была пигментная крапивница (n = 129; 79,1 %), мастоцитома (n = 18; 11 %), у 15 (9,9 %) детей вариант неизвестен. Диагноз верифицирован на основании гистологического анализа кожи у 19 (11,6 %) пациентов. Жалобы были отмечены у 123 (75,4 %) детей. Чаще всего беспокоили реакция сыпи на раздражители (n = 89; 72,3 %) и зуд (n = 78; 63,4 %). Большинство больных принимали антигистаминные препараты (n = 64; 61 %) или кетотифен (n = 22; 21 %). Проведен повторный опрос родителей 139 (85,2 %) пациентов. У 4 (2,9 %) отмечено ухудшение состояния, у 42 (30,2 %) изменений не зарегистрировано, большая часть респондентов (n = 93; 66,9 %) отметила регресс жалоб.*

Заключение. *У большинства детей мастоцитоз дебютировал в течение первого года жизни. Наиболее частыми симптомами были зуд, реакция сыпи на различные триггеры. Терапия антигистаминными препаратами позволяла облегчить симптомы. Прогноз у большей части детей был благоприятным.*

Ключевые слова: *детский мастоцитоз, триптаза, антигистаминные средства, тучные клетки, симптом Унны–Дарье*

Для цитирования: *Потапенко В.Г., Байков В.В., Бойченко Э.Г., Заславский Д.В., Красногорская О.Л., Криволапов Ю.А., Лисукова Е.В., Семинив С.Я., Скорюкова К.А., Сыдиков А.А., Кулибаба Т.Г. Мастоцитоз у детей. Проспективное исследование 163 пациентов с помощью дистанционного анкетирования родителей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):13–25.*

The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey

V.G. Potapenko[1], V.V. Baykov[2], E.G. Boychenko[3], D.V. Zaslavsky[4], O.L. Krasnogorskaya[4], Yu.A. Krivolapov[5], E.V. Lisukova[2], S.Ya. Seminiv[6], K.A. Skoryukova[1], A.A. Sydikov[7], T.G. Kulibaba[8]

[1]Municipal Clinical Hospital No. 31, 3 Prosp. Dinamo, Saint-Petersburg, 197110 Russia; [2]Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint-Petersburg, 197022, Russia; [3]Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies; let. A 14 Avangardnaya St., Saint-Petersburg, 198205, Russia; [4]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; [5]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; [6]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [7]Tashkent State Dental Institute; 103 Makhtumkuli St., Tashkent, Republic of Uzbekistan; [8]Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, 199034, Russia

Introduction. *Mastocytosis occurs due to clonal mast cells proliferation and may have different clinical course. As the disease only rarely occurs in pediatric population there are very few clinical observations describing its symptoms, prognosis and therapy response in pediatric cohorts.*

Aim of the study *– characterization of gender, sympthoms, prognosis and therapy in children with mastocytosis using data obtained by electronic parent survey.*

Methods. *The study data was collected from November 2014 till August 2020 from parents referring for consultation of hematologist via "Vkontakte" social network. All parents completed two surveys. The first one was performed right after the referral, the second one was performed from May 2020 to August 2020. The data on age at symptoms onset, family history, symptoms, rash distribution, serum tryptase concentrations, sunlight sensitivity and clinical course was obtained and analyzed.*

Results. *The data on 163 children was obtained, 86 (52.7 %) of them were boys and 77 (47.3 %) were girls. The median age was 6 (0.5–22) years. At the end of survey the median observation time was 61.5 (2–276) months. The most common mastocytosis clinical variant was urticaria pigmentosa (n = 129; 79.1 %), mastocytoma in 18 (11 %) and in 15 (9.9 %) an unknown variant was observed. The diagnosis was based on skin biopsy in 19 patients (11.6 %). Characteristic symptoms were seen in 123 (75.4 %) children. The main complaints were skin reaction triggered by various factors (n = 89; 72.3 %) and itching (n = 78; 63.4 %). Most patients took antihistamines (n = 64; 61 %) and ketotifen (n = 22; 21 %). The second survey was conducted in 139 (85.2 %) pts. At the time of survey symptoms progression was seen in 4 (2.9 %) patients, while in 42 (30.2 %) cases stabilization, and in 93 (66.9 %) cases improvement were observed.*

Conclusion. *The symptoms onset mostly occurs in the first year of life. Most frequents symptoms are itching and rash in response to various triggers. Antihistamine drugs led to symptoms mitigation. The clinical course is benign in most children.*

Key words: *pediatric mastocytosis, tryptase, antihistamine drug, mast cells, Unna–Darie symptom*

For citation: *Potapenko V.G., Baykov V.V., Boychenko E.G., Zaslavsky D.V., Krasnogorskaya O.L., Krivolapov Yu.A., Lisukova E.V., Seminiv S.Ya., Skoryukova K.A., Sydikov A.A., Kulibaba T.G. The clinical course of cutaneous mastocytosis in a prospective group of 163 children according to electronic parent survey. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):13–25.*

Информация об авторах

В.Г. Потапенко: к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ ГКБ № 31, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2985-0503

В.В. Байков: д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: baikov02@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9191-5091

Э.Г. Бойченко: д.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением онкологии, гематологии и интенсивной химиотерапии ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2731-4531

Д.В. Заславский: д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, e-mail: venerology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5936-6232

О.Л. Красногорская: к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины СПбГПМУ, e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6256-0669

Ю.А. Криволапов: д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической молекулярной морфологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9872-0326

Е.В. Лисукова: к.м.н., врач-дерматолог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: igor_lisukov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8961-0931

С.Я. Сименив: старший преподаватель кафедры промышленной фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: sergey.simeniv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2867-2840

К.А. Скорюкова: врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии СПб ГБУЗ ГКБ № 31, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4329-5622

А.А. Сыдиков: д.м.н., доцент, заведующий кафедрой предметов терапевтического направления № 4 ТашГСИ, e-mail: medik-85@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-0909-7588

Т.Г. Кулибаба: к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии СПбГУ, e-mail: tatak9@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8349-9964

Information about the authors

V.G. Potapenko: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncohematology and Chemotherapy of Saint-Petersburg Municipal Clinical Hospital No. 31, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2985-0503

V.V. Baykov: Dr. of Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathology, Head of the Research and Clinical Center of Pathology at First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; e-mail: baikov02@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9191-5091

E.G. Boychenko: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of Department of Oncology, Hematology and Intensive Chemotherapy at Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, e-mail: boychenko-elmira@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2731-4531

D.V. Zaslavsky: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: venerology@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
O.L. Krasnogorskaya: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6256-0669
Yu.A. Krivolapov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Molecular Morphology at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, e-mail: krivolapov.yuri@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9872-0326
E.V. Lisukova: Cand. of Sci. (Med.), Dermatologist Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; e-mail: Igor_lisukov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8691-0931
S.Ya. Simeniv: Senior Lecturer of the Department of Industrial Pharmacy I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: sergey.simeniv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2867-2840
K.A. Skoryukova: Hematologist Department of Oncohematology and Chemotherapy of Saint-Petersburg Municipal Clinical Hospital No. 31, e-mail: kseniyaskoryukova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4329-5622
A.A. Sydikov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Subjects Therapeutic Direction No. 4 at Tashkent State Dental Institute, e-mail: medik-85@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-0909-7588
T.G. Kulibaba: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy at Saint-Petersburg State University, e-mail: tatak9@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-83499964

Вклад авторов
В.Г. Потапенко: концепция и дизайн статьи, предоставление материалов исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание рукописи, составление резюме
В.В. Байков, Э.Г. Бойченко, Д.В. Заславский, К.А. Скорюкова, А.А. Сыдиков: предоставление материалов исследования
Э.Г. Бойченко, К.А. Скорюкова: сбор данных
В.В. Байков, Э.Г. Бойченко, Д.В. Заславский, О.Л. Красногорская, Ю.А. Криволапов, Е.В. Лисукова, С.Я. Семинив, К.А. Скорюкова, А.А. Сыдиков, Т.Г. Кулибаба: анализ и интерпретация данных, написание рукописи

Authors' contributions
V.G. Potapenko: concept and design of the article, provision of research materials, data collection, analysis and interpretation of data, writing the text of article, composing a resume
V.V. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov: provision of research materials
E.G. Boychenko, K.A. Skoryukova: data collection
V.V. Baykov, E.G. Boychenko, D.V. Zaslavsky, O.L. Krasnogorskaya, Yu.A. Krivolapov, E.V. Lisukova, S.Ya. Seminiv, K.A. Skoryukova, A.A. Sydikov, T.G. Kulibaba: analysis and interpretation of data, writing the text of article

Выражение признательности
Авторы признательны всем детям и родителям, принявшим участие в исследовании.
Acknowledgement
Authors are grateful for all children and parents who participated in the trial.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding

Конфликт интересов.
В.Г. Потапенко: чтение лекций, поддержанных Sanofi, Р-Фарм, Roche. Участие в экспертном совете, поддержанном Novartis.
В.В. Байков: чтение лекций, поддержанных Amgen, FarmaMondo, Novartis, Roche. Участие в экспертном совете, поддержанном Novartis.
Д.В. Заславский: чтение лекций, поддержанных Bayer, Leo Pharma, La Roshe-Posay, Sandoz, Galderma, Eucerin, Фармтек, Вертекс. Участие в клинических исследованиях Novartis, Galderma, Pfizer, Селджен, Биокад.

Conflict of interest.
V.G. Potapenko: giving lectures supported by Sanofi, R-Farm, Roche. Participation in expert board supported by Novartis.
V.V. Baykov: giving lectures supported by Amgen, FarmaMondo, Novartis, Roche. Participation in expert board supported by Novartis.
D.V. Zaslavsky: giving lectures supported by Bayer, Leo Pharma, La Roshe-Posay, Sandoz, Galderma, Eucerin, Farmtek, Verteks. Participation in clinical trials: Novartis, Galderma, Pfizer, Celgen, Biokad.

Введение

Мастоцитоз – клональное заболевание тучных клеток (ТК) с разнообразными вариантами течения. Впервые мастоцитоз в виде хронической крапивницы с сохраняющейся пигментацией был описан в 1869 г. E. Nettleship и W. Tay у девочки 2 лет [1]. Название «пигментная крапивница» было предложено в 1878 г. A. Sangster. В 1887 г. был выявлен избыток ТК в кожных биоптатах дерматологом P. Unna [1]. Термин «мастоцитозы», который в основном и применяется в настоящее время, предложил в 1936 г. A. Sezary [1]. Частота встречаемости мастоцитоза достигает 1 на 10 000 населения [2]. У взрослых заболевание чаще всего протекает длительно и доброкачественно, а у детей, как правило, регрессирует в течение нескольких лет [2–4].

При мастоцитозе происходит выброс биологически активных веществ, цитокинов из гранул ТК, выраженный в разной степени. Один из ферментов – триптаза – используется в качестве биохимического показателя опухолевой нагрузки, поскольку секретируется только ТК. В зависимости от показателя определяют агрессивность и эффективность лечения мастоцитоза. Кроме того, при иммуногистохимическом анализе определение триптазы относится к одному из самых чувствительных методов выявления ТК [5, 6].

Реакция дегрануляции ТК может проявляться по-разному: от отсутствия жалоб до выраженного кожного зуда, образования волдырей, анафилактоидных реакций, болей в животе с потребностью в ежедневной фармакотерапии. Провоцируют выброс цитокинов некоторые лекарственные препараты

(аспирин, морфин, нестероидные противовоспалительные вещества, кодеин, прокаин, рентгеновские контрастные вещества и др.), физические (физические упражнения, горячая ванна, холод, горячие напитки и др.); купание, перепады настроения и другие факторы [7–10]. Одно из самых опасных проявлений мастоцитоза – массивная дегрануляция ТК с анафилактическим шоком [8, 9].

В связи с многолетним, склонным к спонтанному регрессу доброкачественным течением, в задачи наблюдающего врача входит подбор симптоматического лечения, а также консультации родственников по поводу организации семейного быта, питания, вакцинации, медицинской помощи, летнего отдыха и другим вопросам [7, 11–13].

Цель исследования – охарактеризовать структуру, симптомы, подходы к терапии и прогноз мастоцитоза у детей из Российской Федерации и стран ближнего зарубежья на основании дистанционного анкетирования родителей.

Методы

Данное исследование относится к долгосрочным, наблюдательным, неинтервенционным, проспективным, одномоментным, проведенным в детской популяции.

Сбор информации осуществляли с помощью социальной сети «ВКонтакте», а именно группы «Мастоцитоз – пигментная крапивница», в период с ноября 2014 г. по август 2020 г.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз «Мастоцитоз» в возрасте до 18 лет. Критерии исключения: изменение основного диагноза ребенка; желание законных представителей ребенка выйти из исследования.

Диагноз «Мастоцитоз» установлен на основании типичной сыпи, симптома Унны–Дарье, в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Критерии диагноза, определение агрессивности приведены в табл. 1–3 [14].

Необходимость гистологического подтверждения заболевания зависела от тяжести течения и технической возможности, что определялось наблюдающим доктором.

При оценке концентрации триптазы в сыворотке крови использованы результаты, полученные до начала разрешения заболевания.

В группе «Мастоцитоз – пигментная крапивница» в социальной сети «ВКонтакте» была размещена специально разработанная анкета, а также обращение, в котором предлагалось участие в исследовании. В течение всего периода его проведения родители отправляли заполненные анкеты. В мае 2020 г. проведено повторное анкетирование родителей (при

Таблица 1. *Классификация мастоцитоза (ВОЗ, 2017)*

Table 1. *Classification of mastocytosis variants (WHO, 2017)*

Кожный мастоцитоз *Cutaneous mastocytosis*
• Пигментная крапивница/пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз *Urticaria pigmentosa/maculopapular cutaneous mastocytosis*
• Диффузный кожный мастоцитоз *Diffuse cutaneous mastocytosis*
• Мастоцитома кожи *Mastocytoma of skin*
Системный мастоцитоз (СМ) *Systemic mastocytosis*
• Индолентный СМ (включая мастоцитоз костного мозга (КМ)) *Indolent systemic mastocytosisa (including the bone marrow mastocytosis subtype)*
• Тлеющий СМ *Smouldering systemic mastocytosis*
• СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием *Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm*
• Агрессивный СМ *Aggressive systemic mastocytosis*
• Тучноклеточный лейкоз *Mast cell leukaemia*
Тучноклеточная саркома *Mast cell sarcoma*

Таблица 2. *Критерии диагноза СМ*

Table 2. *Diagnostic criteria for systemic mastocytosis*

Для верификации диагноза необходимо соблюдение 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев и более *The diagnosis of systemic mastocytosis can be made when the major criterion and at least 1 minor criterion are present, or when ≥ 3 minor criteria are present*	
Большой критерий ***Major criterion***	Мультифокальные плотные инфильтраты, состоящие из ТК (≥ 15 ТК в кластере), определяемые при исследовании КМ и (или) других органов* *Multifocal dense infiltrates of mast cells (≥ 15 mast cells in aggregates) detected in sections of bone marrow and/or other extracutaneous organ(s)**
Малые критерии ***Minor criterions***	> 25 % ТК с веретеновидной или атипичной морфологией в биоптатах КМ или других органов* или > 25 % незрелых или атипичных ТК в аспиратах КМ *In biopsy sections of bone marrow or other extracutaneous organs, > 25 % of the mast cells in the infiltrate are spindle-shaped or have atypical morphology or > 25 % of all mast cells in bone marrow aspirate smears are immature or atypical*
	ТК в КМ, крови или других органах* экспрессируют CD25 и CD2 или только CD25** *Mast cells in bone marrow, blood or another extracutaneous organ* express CD25, with or without CD2,in addition to normal mast cell markers***
	Выявление активационной точечной мутации в кодоне 816 гена *KIT* в крови, КМ или другом органе* *Detection of an activating point mutation at codon 816 of KIT in the bone marrow, blood or another extracutaneous organ**
	Концентрация триптазы в сыворотке крови устойчиво > 20 нг/мл. Не учитывается, если доказано наличие другого клонального миелоидного новообразования *Serum total tryptase is persistently > 20 ng/mL, unless there is an associated myeloid neoplasm, in which case this parameter is not valid*

Примечание. ** – за исключением кожи; ** – CD25, выявленный с помощью иммуноцитофлуориметрического или иммуногистохимического анализов, более чувствительный маркер.*

Note. ** – excluding skin; ** – CD25 is the more sensitive marker, by both flow cytometry and immunohistochemistry.*

Таблица 3. *B- и C-находки агрессивности мастоцитоза*
Table 3. *B- and C-findings of aggressive course of mastocytosis*

B-находки (будь осторожен, пограничный, доброкачественный) ***B-findings (Be careful, Borderline, Benign)***
• Инфильтрация КМ ТК в объеме > 30 % клеточности (плотные скопления) и триптаза сыворотки крови > 200 нг/мл *High mast cell burden (shown on bone marrow biopsy): > 30 % infiltration of cellularity by mast cells (focal, dense aggregates) and serum total tryptase > 200 ng/mL*
• Дисплазия или признаки пролиферации миелоидных клеток нетучноклеточной линии (-ий), недостаточные для установления диагноза другого гематологического заболевания при нормальной или незначительно измененной гемограмме *Signs of dysplasia or myeloproliferation in non-mast cell lineage(s), but criteria are not met for definitive diagnosis of an associated haematological neoplasm, with normal or only slightly abnormal blood counts*
• Гепатомегалия без признаков нарушения работы печени, пальпируемая спленомегалия без гиперспленизма и/или висцеральная лимфаденопатия (пальпаторно или констатированная с помощью инструментальных методов визуализации) *Hepatomegaly without impairment of liver function, palpable splenomegaly without hypersplenism and/or lymphadenopathy on palpation or imaging*
C-находки (принять во внимание, химиотерапия, циторедукция) ***C-findings (Consider, Chemotherapy, Cytoreduction)***
• Дисфункция КМ, обусловленная инфильтрацией опухолевыми ТК и проявляющаяся как минимум одноростковой цитопенией (абсолютное число нейтрофилов < 1,0 × 10^9/л, гемоглобин < 100 г/л и (или) тромбоциты < 100 × 10^9/л) *Bone marrow dysfunction caused by neoplastic mast cell infiltration, manifested by ≥ 1 cytopenia: absolute neutrophil count < 1.0 × 10^9/L, haemoglobin level < 10 g/dL, and/or platelet count < 100 × 10^9/L*
• Пальпируемая гепатомегалия с нарушением функции печени, асцитом и/или портальной гипертензией *Palpable hepatomegaly with impairment of liver function, ascites and/or portal hypertension*
• Вовлечение костей с крупными остеолитическими очагами и/или патологическими переломами (патологические переломы, связанные с остеопорозом, не считаются С-находкой) *Skeletal involvement, with large osteolytic lesions with or without pathological fractures (pathological fractures caused by osteoporosis do not qualify as a C-finding)*
• Пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом *Palpable splenomegaly with hypersplenism*
• Мальабсорбция с потерей веса, связанная с инфильтрацией ТК слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта *Malabsorption with weight loss due to gastrointestinal mast cell infiltrates*

помощи электронной почты, социальной сети, по телефону).

Тяжесть заболевания оценивалась в зависимости от симптомов. Течение считалось тяжелым при необходимости регулярного приема глюкокортикостероидов для купирования симптомов заболевания.

Реакция сыпи в ответ на различные раздражители проявлялась покраснением или отеком высыпного элемента. Боли в животе трактованы как следствие мастоцитоза при наличии провоцирующих факторов и отсутствии других причин. Приливы проявлялись внезапным покраснением лица. Также проанализированы тяжесть диареи, тошноты и наличие анафилактоидных реакций. В качестве провоцирующих факторов исследованы вакцинация, купание в теплой воде, пищевые привычки, лекарственные средства.

Основные показатели исследования – пол, возраст начала заболевания, объем кожного поражения, характер и частота симптомов мастоцитоза и провоцирующих факторов, терапия, а также период от дебюта заболевания до разрешения симптомов.

Дополнительным исследуемым фактором, который был включен в исследование после разведочного анализа, стала частота кровных родственников с мастоцитозом. Кроме того, в целях оценки влияния солнечного света на активность ТК в коже проанализирована динамика симптомов мастоцитоза после легкой естественной инсоляции.

Анкетные листы заполнялись родителями пациентов на основании жалоб ребенка, внешнего осмотра и имеющихся медицинских документов.

Объем кожного поражения оценивался по количеству зон: за 1 зону принималось вовлечение кожи конечности, спины, груди, живота или головы.

Период наблюдения рассчитывался от верификации диагноза до последнего контакта.

Реакция на инсоляцию оценивалась после непродолжительного пребывания на вечернем солнце, приводившего к усилению меланоцитопоэза.

Более тяжелое и затяжное течение мастоцитоза может побуждать родителей к поиску информации в сети Интернет. В целях уменьшения риска искажения результатов, связанного с большей интернет-активностью родителей, проведено сравнение по объему терапии и течению заболевания. Для этого пациентов разделили на 2 группы: до (n = 72) и после (n = 91) начала представленного исследования.

Структура анкеты включала паспортную часть с указанием пола, возраста, даты рождения, страны и города проживания, контактных данных. Клиническая часть анкеты содержала следующие данные: возраст при дебюте заболевания и время постановки диагноза, регулярно проводимую терапию, формулировку диагноза, распространение сыпи, концентрацию триптазы крови, выполнение биопсии кожи, наличие и степень выраженности медиаторных реакций (зуд, сыпь, приливы, боли в животе, диарея, тошнота или рвота, анафилаксия и др.). Степень выраженности симптомов было предложено оценить по частоте проявлений (ежедневно; еженедельно и реже, чем 1 раз в день; ежемесячно и реже, чем 1 раз в неделю; реже, чем 1 раз в месяц). В анкете также было предложено оценить влияние наиболее частых факторов, провоцирующих усиление симптомов мастоцитоза (горячая или холодная вода, вакцинация, лекарственные средства, физические действия, эмоции).

При повторном анкетировании предлагалось указать, как изменилось самочувствие ребенка, оценив интенсивность окраски пятен, потребность в лекарственной терапии, интенсивность медиаторных симптомов, переносимость известных триггеров.

Медиана времени от включения в исследование до повторного анкетирования составила 49 (2–70) мес.

Если по всем 4 параметрам отсутствовало ухудшение, то диагностировалась стабилизация. Если отмечался положительный результат по 1 параметру и более, то диагностировалось улучшение. Предлагалось также уточнить наличие кровных родственников с мастоцитозом, а также оценить самочувствие ребенка после легкой инсоляции с минимальной активацией меланоцитопоэза.

При статистическом анализе для оценки распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различных значений для бинарных показателей определялась с использованием двустороннего критерия Фишера. Результаты считались статистически достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Для описания количественных показателей рассчитаны медианы и межквартильный размах. Для представления временного периода до улучшения самочувствия использован метод построения графиков Каплана–Майера.

Чтобы выявить переменные, влияющие на скорость разрешения мастоцитоза, проведен анализ с помощью критерия χ^2 и однофакторного варианта регрессионного анализа Кокса, для которых выбраны следующие переменные: пол, вариант течения мастоцитоза, возраст начала заболевания менее 6 и 12 месяцев, улучшение после инсоляции, наличие в семье кровных родственников с мастоцитозом, проведение регулярной терапии антигистаминными препаратами. Изучена прогностическая значимость провоцирующих факторов (вакцинация, купание в теплой воде, пища, лекарства) и симптомов (реакция сыпи, приливы, боли в животе, диарея, анафилаксия), при этом каждый фактор и симптом анализировались как отдельный предиктор. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Excel, а также пакетов прикладных программ STATISTICA 10.

Работа согласована с этическим комитетом АНО «Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Выписка из протокола № 2 заседания № 2-11/2020. Все родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Формирование выборки исследования приведено на рис. 1.

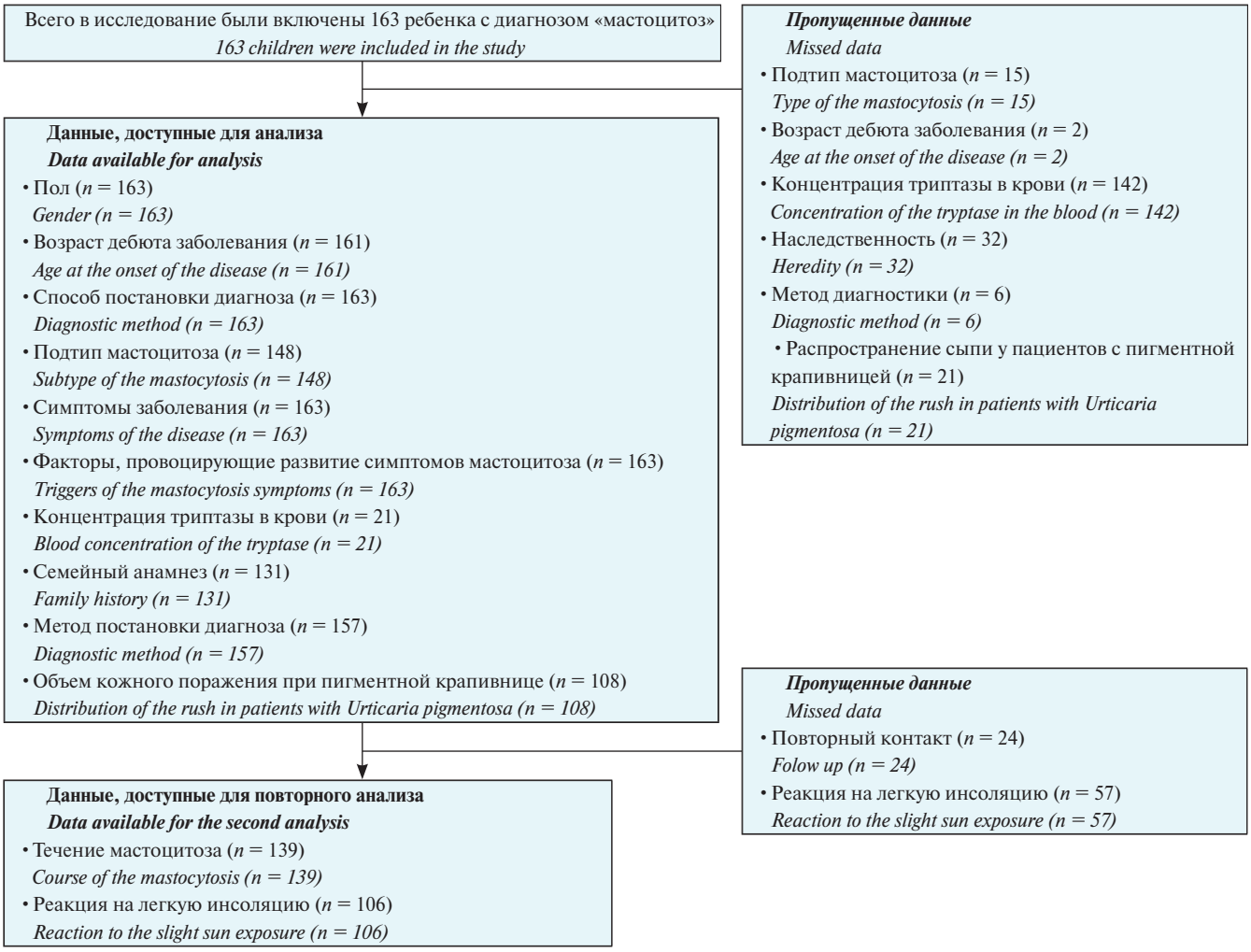

Рис. 1. *Формирование выборки исследования*

Fig. 1. *Generation of the research-group*

В исследовании были проанализированы медицинские данные 163 детей, из них 86 (52,7 %) мальчиков и 77 (47,3 %) девочек из Российской Федерации (n = 139; 85,2 %) и стран ближнего зарубежья (n = 24; 14,2 %). Медиана возраста при анализе результатов исследования составила – 6 (0,5–22) лет, межквартильный размах – 5 лет. Медиана наблюдения – 61,5 (2–276) мес. Суммарная продолжительность – 3,88 человеко-лет.

У 21 (12,8 %) ребенка типичная сыпь была зарегистрирована сразу после рождения. Медиана времени дебюта заболевания составила 2 (0–120) мес, межквартильный размах – 1,5 мес.

Наиболее частым вариантом течения мастоцитоза была пигментная крапивница, которая диагностирована у 129 (79,1 %) пациентов, у 18 (11 %) детей – мастоцитома, у 15 (9,9 %) вариант течения заболевания неизвестен.

Диагноз «Мастоцитоз» установлен на основании внешнего осмотра у 66 (40,5 %) детей, типичной сыпи и положительного симптома Унны–Дарье (рис. 2, 3) у 72 (44,1 %), обнаружения ТК при гистологическом анализе биоптата кожи (рис. 4–7) у 19 (11,6 %) и у 6 (3,8 %) пациентов диагностический метод неизвестен.

Рис. 2. *Ребенок с пигментной крапивницей. Бледно-коричневая сыпь на шее*

Fig. 2. *Child with Urticaria pigmentosa. Pale brown rush on the neck*

Рис. 3. *Тот же пациент. Покраснение пятна после трения*

Fig. 3. *The same patient. Redness of the spot after rubbing*

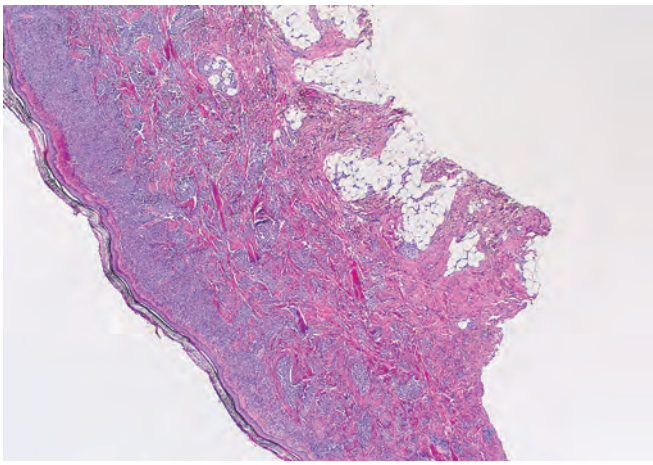

Рис. 4. *Биоптат кожи. Массивные скопления ТК в дерме. Окраска гематоксилином и эозином, × 25*

Fig. 4. *Skin biopsy. Massive cluster of the mast cells in the dermal layer. Stained with hematoxylin and eosin, × 25*

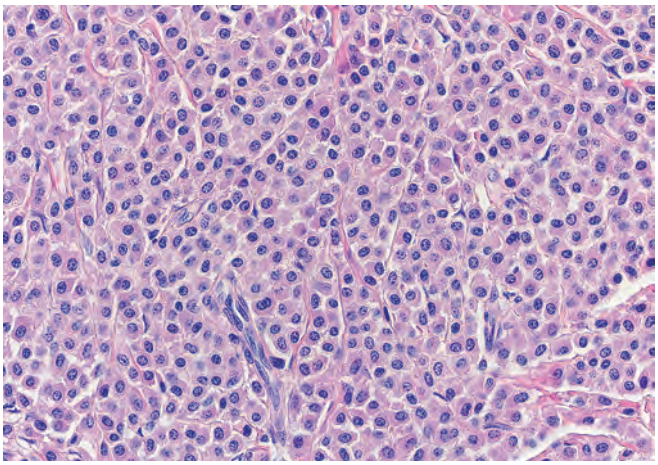

Рис. 5. *Биоптат кожи. Тот же препарат. Окраска гематоксилином и эозином, × 400*

Fig. 5. *Skin biopsy. The same specimen. Stained with hematoxylin and eosin, × 400*

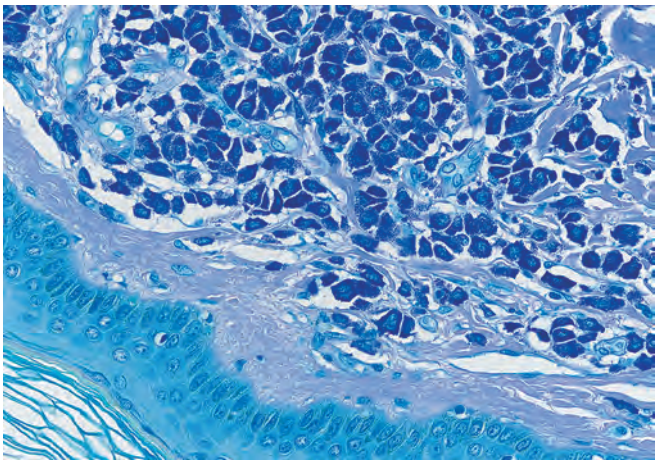

Рис. 6. *Биоптат кожи. Грубые метахроматически окрашенные гранулы в цитоплазме ТК. Окраска азуром (относится к стандартным методам выявления ТК) и эозином, × 400*

Fig. 6. *Skin biopsy. Rough metachromatic coloured granules in the mast cell cytoplasm. Stained with azure (standard method for detection of the mast cells) and eosin, × 400*

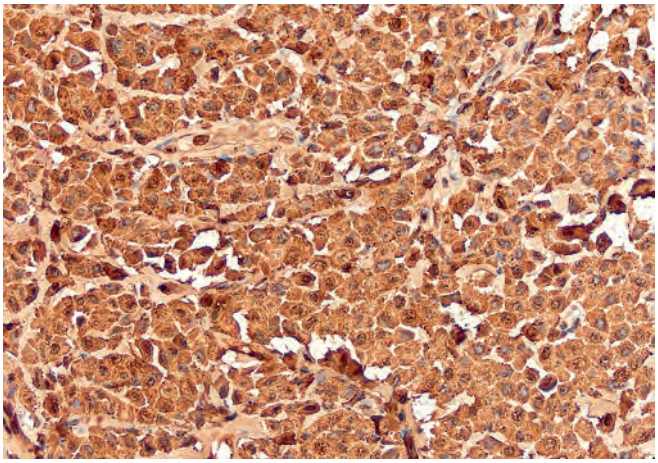

Рис. 7. *Биоптат кожи. Иммуногистохимическая реакция с антителом к триптазе, × 400*

Fig. 7. *Skin biopsy. Tryptase antibody immunohistochemical assay, × 400*

У 1 ребенка диагноз был поставлен на основании типичной сыпи и повышенного содержания гистамина в моче. У другого пациента с предшествующим диагнозом «Пигментная крапивница» была диагностирована трансформация в тучноклеточный лейкоз на основании цитологической картины и иммунофенотипирования мононуклеаров КМ, патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла (рис. 8–10), высокой концентрации триптазы в крови.

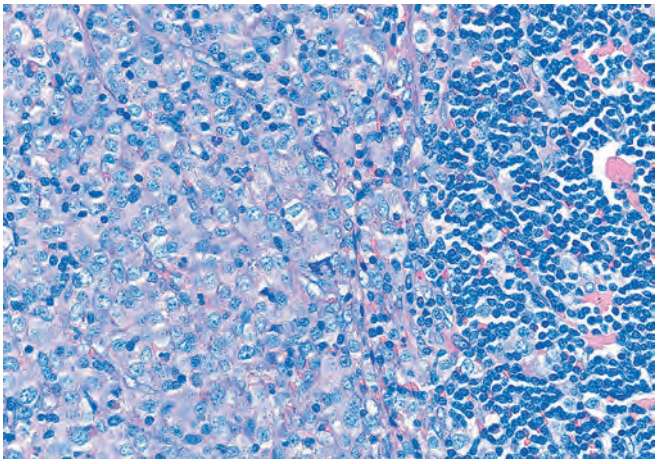

Рис. 8. *Лимфатический узел. Массивные скопления незрелых ТК. Окраска азуром и эозином, × 400*

Fig. 8. *Lymph node biopsy. Massive clusters of the immature mast cells. Stained with azure and eosin, × 400*

У пациентов с пигментной крапивницей преимущественно наблюдалась сыпь на коже всего тела. У 6 (5 %) детей сыпь была в пределах 2 зон.

При сравнении частоты биопсии кожи видно, что в группе детей с медиаторными реакциями биопсия кожи выполнялась чаще, чем у пациентов с бессимптомным течением заболевания (табл. 4).

Анализ крови в целях определения концентрации триптазы выполнялся у 25 пациентов. Превышение нормы концентрации триптазы выявлено у 7 (33,3 %) пациентов, медиана – 25,4 (13,9–70,6) мкг/л. У ребенка с тучноклеточным лейкозом концентрация триптазы перед началом химиотерапии составляла 1200 мкг/л.

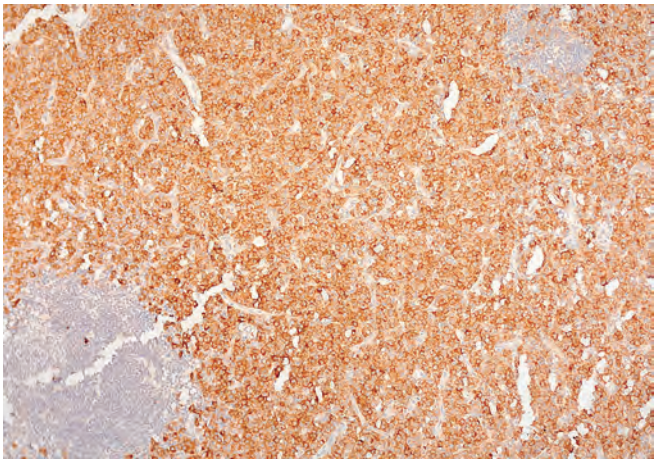

Рис. 9. *Лимфатический узел. Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD117, × 100*

Fig. 9. *Lymph node biopsy. CD117 antibody immunohistochemical assay, × 100*

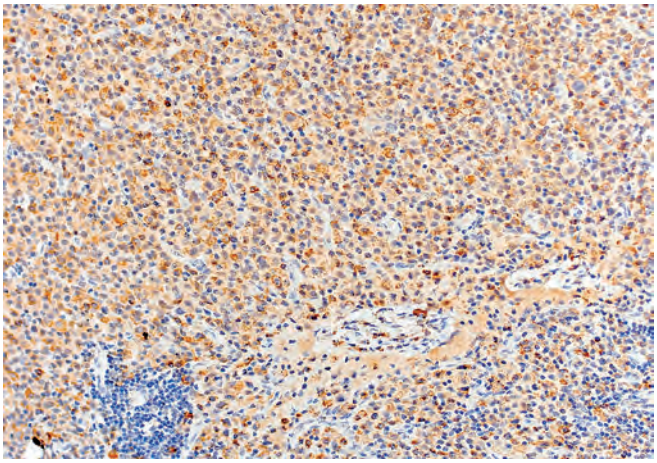

Рис. 10. *Лимфатический узел. Иммуногистохимическая реакция с антителом к триптазе, × 200*

Fig. 10. *Lymph node. Tryptase antibody immunohistochemical assay, × 200*

Таблица 4. *Сравнение частоты выполнения биопсии кожи в зависимости от наличия медиаторных реакций*

Table 4. *Comparison of the skin biopsy frequency depending on the presence of the mediator reactions*

Фактор *Factor*		Биопсия выполнялась, *n* (%) *Biopsy was performed, n (%)*	Биопсия не выполнялась, *n* (%) *Biopsy was not performed, n (%)*	Статистическая значимость, *p* *Statistical significance, p*
Медиаторные реакции *Mediator reactions*	Присутствовали *Presented*	19 (100)	105 (76)	0,013
	Отсутствовали *Absent*	0	33 (24)	

Не выявлено статистически значимых различий в терапии заболевания и динамики улучшения у пациентов, которым определялась и не определялась концентрация триптазы крови (табл. 5).

Таблица 5. *Результаты сравнения частоты терапии и клинического улучшения у пациентов, которым выполнялось и не выполнялось определение концентрации триптазы в крови*

Table 5. *Results of comparison of the frequency of therapy and clinical improvement in patients who underwent and did not perform the determination of the concentration of tryptase in the blood*

Фактор *Factor*		Анализ выполнялся, *n* (%) *Analysis was performed, n (%)*	Анализ не выполнялся, *n* (%) *Analysis was not performed, n (%)*	Статистическая значимость, *p* *Statistical significance, p*
Терапия *Therapy*	Проводилась *Conducted*	90 (65,2)	20 (80)	0,171
	Отсутствовала *Absent*	48 (34,8)	5 (20)	
Улучшение *Improvement*	Отмечено *Observed*	12 (48)	79 (68,1)	0,064
	Отсутствовало *Absent*	13 (52)	37 (31,9)	

Жалобы были зарегистрированы у 123 (75,4 %) пациентов. Чаще всего их беспокоили зуд (*n* = 78; 63,4 %), а также высыпания (*n* = 89; 78,8 %), характер которых изменялся при трении, плаче, купании, физической или эмоциональной нагрузках. Частота и степень выраженности симптомов мастоцитоза представлены на рис. 11.

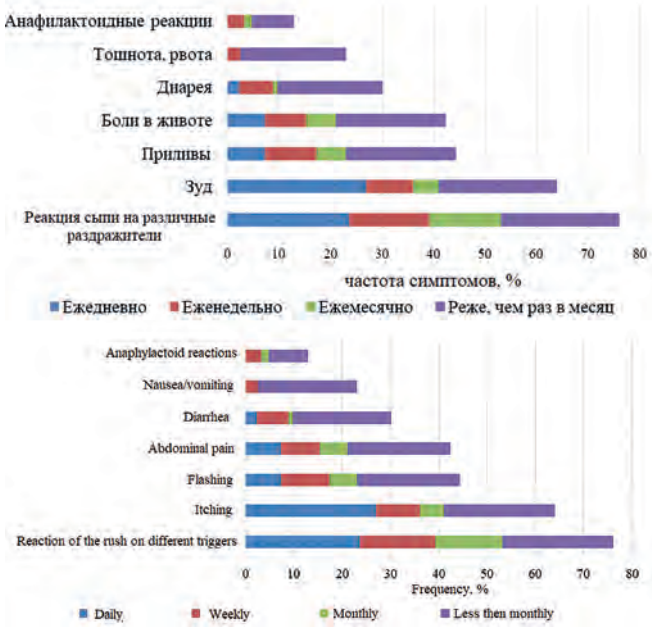

Рис. 11. *Частота и степень выраженности симптомов мастоцитоза*

Fig. 11. *Frequency severity of the mastocytosis symptoms*

У 90 (73,1 %) из 123 детей родители смогли выделить причины, провоцирующие приступы. Наиболее частыми стали купание в горячей или холодной воде (*n* = 68; 41,1 %) и эмоциональное напряжение (*n* = 49; 30 %). У 27 (16,5 %) пациентов родители отметили появление приступов, когда принимались медикаменты (антибактериальные препараты, иммуномодуляторы и др.), однако выделить конкретное лекарство, применение которого приводило к возникновению приступов, не удалось. У 34 (20,8 %) детей была выявлена непереносимость различных пищевых продуктов, при этом у 7 (20,5 %) из них родители отметили приступы при употреблении молочных продуктов. Частота встречаемости различных факторов, провоцирующих приступы мастоцитоза, приведена на рис. 12.

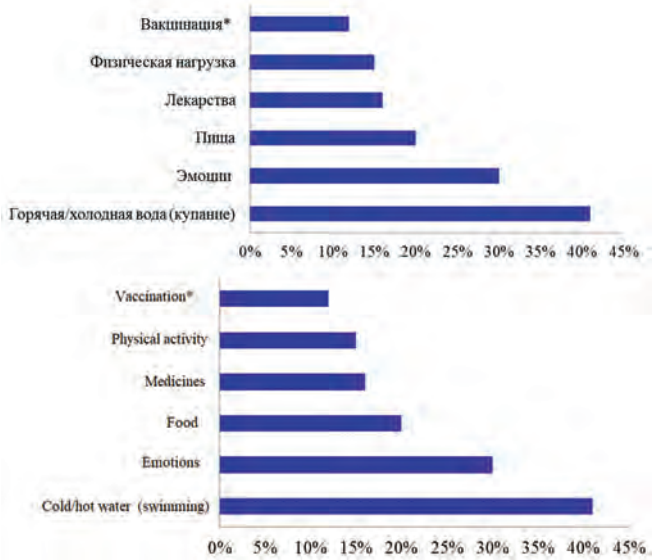

Рис. 12. *Частота встречаемости факторов, провоцирующих приступы мастоцитоза; * – из анализа исключены данные детей, чьи родители отказались от вакцинации (n = 10)*

Fig. 12. *Frequency of the triggers of the mastocytosis symptoms; * – the children whose parents refused the vaccination were excluded from the analysis (n = 10)*

Большинство пациентов (*n* = 105; 64,4 %) получали регулярную лекарственную терапию. Чаще всего применялись антигистаминные препараты (*n* = 64; 61 %), а также кетотифен (*n* = 22; 21 %). Частота назначения лекарственных препаратов показана на рис. 13.

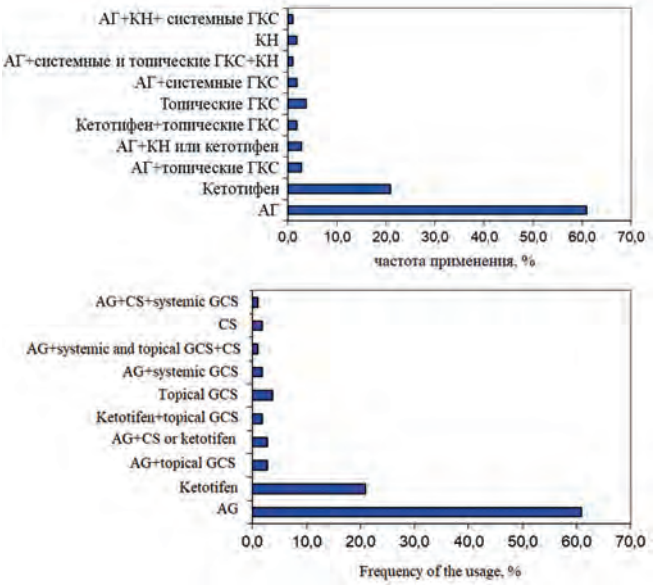

Рис. 13. *Лекарственная терапия пациентов с мастоцитозом: АГ – антигистаминные препараты, КН – кромолин натрия, ГКС – глюкокортикостероиды*

Fig. 13. *Drug therapy of patients with mastocytosis: AG – antihistamines, CS – cromolyn sodium, GCS– glucocorticosteroids*

Информация о течении мастоцитоза была доступна для 139 детей. У 4 (2,9 %) отмечено появление новых пятен и утяжеление течения мастоцитоза; из них у 1 пациента произошла трансформация в тучноклеточный лейкоз. Состояние 42 (30,2 %) детей, объем и интенсивность сыпи не изменились (медиана – 58 (2–276) мес), большая часть пациентов (n = 93; 66,9 %) отметили улучшение самочувствия (медиана наблюдения – 34 (2–226) мес). У 1 (0,7 %) больного отмечен полный регресс симптомов заболевания. Период наблюдения за детьми со стабилизацией статистически значимо дольше (p < 0,001, критерий Манна–Уитни). Динамика жалоб и кожных проявлений мастоцитоза у пациентов приведена на рис. 14.

Рис. 14. *Динамика самочувствия у детей с мастоцитозом (n = 139)*

Fig. 14. *Course of the well-being of the children with mastocytosis (n = 139)*

Длительность заболевания до начала разрешения мастоцитоза представлена на рис. 15.

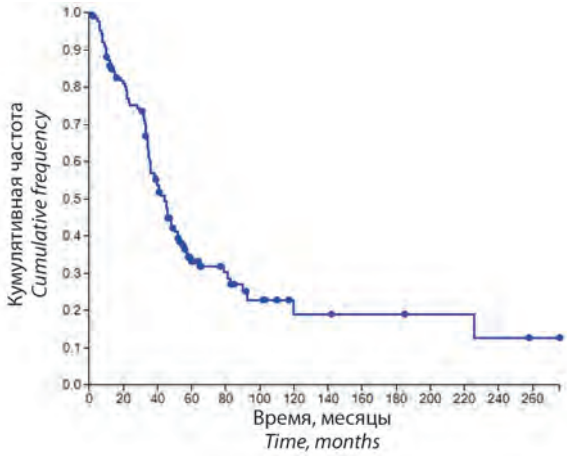

Рис. 15. *Длительность заболевания от постановки диагноза до начала разрешения мастоцитоза*

Рис. 15. *Period from the diagnosis to the resolution of the mastocytosis*

Выраженность симптомов и длительность заболевания могут стимулировать родителей к интернет-активности. Это может привести к увеличению числа детей с тяжелым течением в представленной группе по сравнению с группами, набранными традиционным образом. Чтобы исключить искажения, пациенты были разделены на 2 группы по дате постановки диагноза «Мастоцитоз» – до и после сентября 2014 г. Статистически значимых различий в объеме терапии и течении выявлено не было. Результаты сравнения лечения и динамики заболевания в группах детей с диагнозом «Мастоцитоз», верифицированным до и после сентября 2014 г., представлены в табл. 6.

Таблица 6. *Результаты сравнения частоты терапии и клинического улучшения в группах детей с диагнозом «Мастоцитоз», верифицированным до и после сентября 2014 г.*

Table 6. *Results of comparison of the frequency of therapy and clinical improvement in groups of children with a diagnosis of mastocytosis, verified before and after September 2014*

Фактор *Factor*		Диагноз верифицирован до сентября 2014 г., n (%) *Diagnosis was put prior to the September 2014, n (%)*	Диагноз верифицирован после сентября 2014 г., n (%) *Diagnosis was put prior to the September 2014, n (%)*	Статистическая значимость, p *Statistical significance, p*
Терапия *Therapy*	Проводилась *Conducted*	23 (31,9)	33 (36,2)	0,704
	Отсутствовала *Absent*	49 (69,1)	58 (63,8)	
Улучшение *Improvement*	Отмечено *Observed*	44 (70,9)	47 (63,5)	0,386
	Отсутствовало *Absent*	18 (29,1)	27 (26,5)	

Статистически значимых различий в отношении терапии и частоты симптомов у пациентов, находившихся под наблюдением и потерянных из-под него, не обнаружено (табл. 7).

Таблица 7. *Результаты сравнения частоты бессимптомного течения и терапии в группах детей, находившихся под наблюдением, и потерянных из-под него*

Table 7. *Results of comparing the frequency of asymptomatic course and therapy in groups of children under supervision and those lost from under it*

Фактор *Factor*		Потеряны из-под наблюдения, n (%) *Lost from the follow-up, n (%)*	Под наблюдением, n (%) *Under follow-up, n (%)*	Статистическая значимость, p *Statistical significance, p*
Терапия *Therapy*	Проводилась *Conducted*	11 (52,4)	88 (64,7)	0,333
	Отсутствовала *Absent*	10 (47,6)	48 (35,3)	
Симптомы *Symptoms*	*Присутствовали Existed*	16 (76,2)	106 (78)	0,785
	Отсутствовали *Absent*	5 (23,8)	30 (22)	

Анализ с помощью критерия χ^2 показал, что некоторые провоцирующие факторы (эмоции, горячая

или холодная вода) и симптомы (зуд, приливы, диарея, эпизодические боли в животе) ассоциированы с лучшим прогнозом течения заболевания. Однако при однофакторном регрессионном анализе Кокса значимость обнаруженных предикторов не подтвердилась.

У 7 (5,4 %) из 129 детей были кровные родственники с установленным диагнозом «Мастоцитоз». Еще у 8 (6,2 %) пациентов были кровные родственники с сыпью, похожей на сыпь при мастоцитозе, однако был ли им установлен диагноз, неизвестно.

В период летнего отдыха 106 детей приобрели легкий загар. При появлении пигментации родители отмечали косметическое улучшение, так как на фоне темной кожи пятна становились менее заметны. Легкий загар приводил к урежению медиаторных симптомов у 7 (6,6 %) детей, к усилению у 2 (1,8 %) и никак не повлиял на самочувствие у 97 (91,6 %) пациентов.

Обсуждение

Исследование подтвердило, что мастоцитоз у детей протекает доброкачественно. У большей части симптомы либо отсутствуют, либо требуют минимальной регулярной терапии антигистаминными препаратами. В течение нескольких лет у подавляющего большинства пациентов заболевание регрессирует самостоятельно.

К ограничениям данного исследования можно отнести отсутствие очного контакта с пациентами в рамках проводимой работы. Основной источник информации – мнение родителя, а оно может быть субъективным. Субъективизм может проявиться как в оценке тяжести состояния, так и в оценке динамики. Психологическое принятие заболевания ребенка может также привести к изменению интерпретации жалоб. Потребность родителя в поиске интернет-ресурсов пропорциональна тяжести заболевания ребенка, что было показано в работах M. Giesen et al. и C. Sebelefsky et al. [11, 15]. В связи с этим возможно, что детей с медиаторными реакциями, а также с тяжелым течением мастоцитоза в описанной группе было больше, чем в популяции. Мастоцитоз у части пациентов был диагностирован на основании положительного симптома Унны–Дарье. В связи с тем, что в анкете для родителя не было отдельного пункта о наличии данного симптома, судить об истинной частоте этого феномена на основании представленного исследования не представляется возможным. Объем обследования, в частности определение концентрации триптазы крови, с одной стороны, недоступен в некоторых регионах, а с другой стороны, зависел от тяжести состояния ребенка. Поэтому малое число определений могло повлиять на интерпретацию результатов.

Мастоцитоз – заболевание с разнообразными вариантами течения. Проведенное исследование показало, что наиболее частый вариант, которым страдают около 80 % пациентов, – это «пигментная крапивница»; далее по частоте следует «мастоцитома». Аналогичные результаты получены и в метаанализе C. Meni et al., в котором были проанализированы данные 1747 детей с мастоцитозом [16]. В данной работе преобладало число пациентов мужского пола, а частота врожденного мастоцитоза вдвое превышала частоту в представленном исследовании [16]. Возможно, возраст дебюта и половые различия связаны с этническими генетическими особенностями. Так, в турецкой группе соотношение мальчиков и девочек составило 1,6:1 [17], испанской 1:1 [3], мексиканской 1,8:1 [18].

В описываемой группе отсутствовали больные с диффузным мастоцитозом, хотя в исследовании C. Meni et al. число таких пациентов было более 5 % [16]. Вероятнее всего, это связано с редкостью диффузного мастоцитоза.

Мастоцитоз у большинства детей, как правило, дебютирует в возрасте до 1 года [16]. В некоторых работах выявлена связь возраста дебюта и прогноза. Так, в работе D. Schena et al. показано, что у детей с дебютом заболевания после 10 лет клиническое течение имеет общие черты с течением у взрослых больных и риск хронизации процесса повышается [19]. В проведенном исследовании не обнаружено прогностической значимости возраста при начале мастоцитоза в 6 и 12 месяцев. Видимо, это подтверждает тот факт, что заболевание приобретает черты «взрослого» течения в значительно более позднем возрасте.

Вопрос наследственной предрасположенности часто волнует как родителей, так и наблюдающих докторов. При описании групп аналогичной численности количество детей с единокровными родственниками, больными мастоцитозом, варьирует от 0 до 11 % [3, 17–21]. В любом случае, как в представленном исследовании, так и в других работах, это единичные пациенты. По всей вероятности, наследственный фактор присутствует лишь у некоторой части больных, генетические особенности заболевания которых еще предстоит выяснить.

Диагностика мастоцитоза у подавляющего большинства детей проведена только на основании клинических данных. Это обусловлено тем, что самочувствие многих пациентов было нормальным, хотя в соответствии с диагностическими критериями необходимо обнаружение ТК в коже или другом пораженном органе [7, 22]. Тем не менее и в работах других авторов у части пациентов в связи с очевидностью клинической картины биопсия кожи не выполнялась [17, 18, 20, 23]. Ценность гистологического анализа очевидна, однако по причине низкой чувствительности в согласительном документе американского и европейских обществ изучения мастоцитоза, аллергологии, астмы и иммунологии 2016 г. в качестве главного критерия кожного мастоцитоза принята типичная сыпь, а гистологические данные отнесены к малым критериям [13]. В связи с чрезвычайной (менее 1 %) редкостью агрессивных форм мастоцитоза у детей гистологический анализ КМ рекомендован только

для детей с признаками СМ: органомегалией, лимфаденопатией, изменениями количества форменных элементов крови [7, 23]. Таким образом, в повседневной клинической практике решение об инвазивной диагностике, вероятнее всего, должно приниматься с учетом тяжести состояния ребенка.

В проведенном исследовании число пациентов, испытывающих симптомы болезни с потребностью в постоянной терапии, было выше, чем в группах, описанных в литературе. Так, в нашей работе число детей с симптомами составило 75,4 %, в то время как в наблюдениях J. Azaña et al., а также G. Akoglu et al. составило 62,6 % и 52,7 % соответственно [3, 17]. Наиболее частым симптомом был кожный зуд, на который жаловались 64 % пациентов в описанной группе. В работах, представляющих аналогичные по количеству группы больных, частота жалоб на зуд оказалась меньшей и составила 61 %, 40 % и 27,2 % соответственно [17–19]. Потребность в коррекции симптомов в нашем исследовании испытывали более 60 % детей, при этом в группах пациентов, описанных A. Kiszewski et al. и G. Akoglu et al., применение фармакологических средств для устранения симптомов мастоцитоза было зарегистрировано для 58 % и 47,3 % больных соответственно [17, 18]. Вероятно, число пациентов с тяжелым течением мастоцитоза в описанной группе связано с большей интернет-активностью родителей, дети которых тяжелее других переносят мастоцитоз.

Симптоматическое лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов, но в повседневной жизни, в частности при обращении за медицинской помощью по другим поводам, мастоцитоз может быть важным отягощающим фактором. Так, в исследовании A. Matito et al. проанализированы 726 анестезиологических пособий, оказанных 501 пациенту с мастоцитозом. У детей выявлено увеличение количества периоперационных анафилактических шоков в 200 раз по сравнению с пациентами без мастоцитоза. Использование стандартной премедикации, состоящей из комбинации антигистаминного и кортикостероидного препарата, монтелукаста и бензодиазепина, приводило к снижению числа осложнений [24]. Как и при других редких заболеваниях, издание брошюр, организация встреч пациентов с врачами приводят к повышению информированности врачей и пациентов [25, 26], принятию профилактических мер и уменьшению числа осложнений.

Проведенное исследование показало, что мастоцитоз у большинства детей характеризуется благоприятным прогнозом, хотя у трети больных наступила только стабилизация состояния. Число пациентов со стабилизацией болезни или частичным разрешением симптомов варьирует у разных исследователей. В исследованиях A. Kiszewski et al. и J. Azana et al. при аналогичном периоде наблюдения частота частичного регресса симптомов заболевания составила 80 % и 36,3 %, а стабилизации – 16 % и 54,5 % соответственно [3, 18]. Наиболее вероятно это обусловлено тем, что оба исследования были ретроспективными без фиксированных сроков осмотра детей. То есть в случае длительного периода без наблюдения и минимальных жалоб факт улучшения мог быть забыт и интерпретирован клиницистом или родителем, заполнявшим анкету, как отсутствие улучшения. Таким образом, с учетом отсутствия фиксированных сроков повторного опроса и доступа к медицинской документации, дистанционного общения, можно предполагать, что истинное число детей с улучшением в представленной группе может быть выше.

В ходе проведения исследования также было показано, что мастоцитоз у большинства пациентов склонен к спонтанному регрессу. По результатам исследований других групп частота уменьшения сыпи, разрешения симптомов достигает 80 %. Число детей с полным регрессом проявлений болезни увеличивается пропорционально периоду наблюдения. Так, в исследовании A. Kiszewski et al. оно составило 4 % (медиана наблюдения – 5,1 года), в исследовании J. Azana et al. – 9 % (медиана наблюдения – 9 лет), а в работе R. Caplan – 22,2 % (медиана наблюдения – 12,5 года) [3, 18, 20]. Можно ожидать, что в описанной группе пациентов со временем число полных выздоровлений будет увеличиваться.

Возможность и опасность инсоляции при мастоцитозе волнуют многих родителей перед летним отдыхом. Крупных исследований, изучающих этот вопрос, не проводилось. Доступны описания единичных пациентов, где доказано уменьшение тучноклеточной инфильтрации под действием солнечного света [27]. Вероятнее всего, с этим и связано то, что часть пациентов отмечают облегчение симптомов после легкой инсоляции. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что легкая инсоляция безопасна для детей с мастоцитозом. Тем не менее следует помнить, что перегревание кожи может привести к реакции дегрануляции ТК.

Заключение

В представленном исследовании мастоцитоз дебютировал, как правило, в течение первого года жизни. Основными формами являются пигментная крапивница и мастоцитома. У большинства пациентов мастоцитоз был спорадическим, однако у единичных больных были близкие родственники с мастоцитозом. Необходимость инвазивной диагностики при бессимптомных формах с типичными клиническими признаками нуждается в дальнейшем исследовании. Наиболее частыми симптомами были зуд и реакция сыпи на различные триггеры. У некоторых детей легкая естественная инсоляция приводит к уменьшению выраженности симптомов. Терапия антигистаминными препаратами позволяет уменьшить проявления мастоцитоза. Прогноз у детей благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Branford W.A. Edward Nettleship (1845–1913) and the description of urticaria pigmentosa. Int J Dermatol 1994;33(3):214–6. doi: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb04957.x.
2. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34(2):283–95. doi: 10.1016/j.iac.2014.01.003.
3. Azaña J.M., Torrelo A., Mediero I.G., Zambrano A. Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases. Pediatr Dermatol 1994;11(2):102–6. doi: 10.1111/j.1525-1470.1994.tb00560.x.
4. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А. Мастоцитоз у детей и взрослых. Результаты анализа российской группы пациентов. Клиническая патофизиология 2017;3:54–60. [Potapenko V.G., Skoryukova K.A. Children's and adults' mastocytosis: results of the analysis of the Russian patients group. Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology 2017;3:54–60. (In Russ.)].
5. Schwartz L.B. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. Leuk Res 2001;25(7):553–62. doi: 10.1016/s0145-2126(01)00020-0.
6. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., Escribano L., Bellas C., Dirnhofer S., Semper H., Simonitsch-Klupp I., Horny H.P., Valent P. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. Int Arch Allergy Immunol 2002;128(2):136–41. doi: 10.1159/000059404.
7. Heide R., Beishuizen A., De Groot H., Den Hollander J.C., Van Doormaal J.J., De Monchy J.G., Pasmans S.G., Van Gysel D., Oranje A.P.; Dutch National Mastocytosis Work Group. Mastocytosis in children: a protocol for management. Pediatr Dermatol 2008;25(4):493–500. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00738.x.
8. Carter M.C., Metcalfe D.D. Paediatric mastocytosis. Arch Dis Child 2002;86(5):315–9. doi: 10.1136/adc.86.5.315.
9. Vaughan S.T., Jones G.N. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. Anaesthesia 1998;53(8):804–7. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00536.x.
10. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей: краткое руководство для врачей. СПб: Фолиант, 2016. С. 170–174. [Gorlanov I.A., Leina L.M., Milyavskaya I.R., Zaslavsky D.V. Diseases of the skin of newborns and infants: a short guide for doctors. SPb: Foliant, 2016. Pp. 170–174. (In Russ.)].
11. Giesen M.J., Keizer E., van de Pol J., Knoben J., Wensing M., Giesen P. The impact of demand management strategies on parents' decision-making for out-of-hours primary care: findings from a survey in The Netherlands. BMJ Open 2017;7(5): e014605. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014605.
12. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисукова Е.В., Бойченко Э.Г., Кулибаба Т.Г. Мастоцитоз у детей. Клиническая и лабораторная характеристика группы 111 пациентов. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018;97(4):135–40. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-135-140. [Potapenko V.G., Skoryukova K.A., Lisukova E.V., Boychenko E.G., Kulibaba T.G. Mastocytosis in children: characteristic of a group of 111 patients. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatria. Journal named after G.N. Speransky 2018;97(4):135–140. (In Russ.)].
13. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I., Matito A., Broesby-Olsen S., Siebenhaar F., Lange M., Niedoszytko M., Castells M., Oude Elberink J.N.G., Bonadonna P., Zanotti R., Hornick J.L., Torrelo A., Grabbe J., Rabenhorst A., Nedoszytko B., Butterfield J.H., Gotlib J., Reiter A., Radia D., Hermine O., Sotlar K., George T.I., Kristensen T.K., Kluin-Nelemans H.C., Yavuz S., Hägglund H., Sperr W.R., Schwartz L.B., Triggiani M., Maurer M., Nilsson G., Horny H.P., Arock M., Orfao A., Metcalfe D.D., Akin C., Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2016;137(1):35–45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034.
14. Horny H.P., Akin C., Arber D.A., Peterson L.C., Tefferi A., Metcalfe D.D., Bennett J.M., Bain B.J., Escribano L., Valent P. Mastocytosis. In: Swerdlow S., Campo E., Harris N. (eds.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th revise. Lyon, France: IARC Press, 2017.
15. Sebelefsky C., Voitl J., Karner D., Klein F., Voitl P., Böck A. Internet use of parents before attending a general pediatric outpatient clinic: does it change their information level and assessment of acute diseases? BMC Pediatr 2016;16:129. doi: 10.1186/s12887-016-0677-8.
16. Méni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S., Le Saché de Peufeilhoux L., Damaj G., Hadj-Rabia S., Fraitag S., Dubreuil P., Hermine O., Bodemer C. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol 2015;172(3):642–51. doi: 10.1111/bjd.13567.
17. Akoglu G., Erkin G., Cakir B., Boztepe G., Sahin S., Karaduman A., Atakan N., Akan T., Kolemen F. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(8):969–73. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01696.x.
18. Kiszewski A.E., Durán-Mckinster C., Orozco-Covarrubias L., Gutiérrez-Castrellón P., Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18(3):285–90. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00830.x.
19. Schena D., Galvan A., Tessari G., Girolomoni G. Clinical features and course of cutaneous mastocytosis in 133 children. Br J Dermatol 2016;174(2):411–3. doi: 10.1111/bjd.14004.
20. Caplan R.M. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. Arch Dermatol 1963;87:146–57. doi: 10.1001/archderm.1963.01590140008002.
21. Ben-Amitai D., Metzker A., Cohen H.A. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. Isr Med Assoc J 2005;7(5):320–2. PMID: 15909466.
22. Valent P., Akin C., Escribano L., Födinger M., Hartmann K., Brockow K., Castells M., Sperr W.R., Kluin-Nelemans H.C., Hamdy N.A., Lortholary O., Robyn J., van Doormaal J., Sotlar K., Hauswirth A.W., Arock M., Hermine O., Hellmann A., Triggiani M., Niedoszytko M., Schwartz L.B., Orfao A., Horny H.P., Metcalfe D.D. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 2007;37(6):435–53. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01807.x.
23. Hannaford R., Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. Australas J Dermatol 2001;42(1):15–21. doi: 10.1046/j.1440-0960.2001.00466.x.
24. Matito A., Morgado J.M., Sánchez-López P., Álvarez-Twose I., Sánchez-Muñoz L., Orfao A., Escribano L. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. Int Arch Allergy Immunol 2015;167(1):47–56. doi: 10.1159/000436969.
25. Мастоцитоз у взрослых и детей. Рекомендации для пациентов и их близких. [Электронный ресурс]: http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/703-mastotsitoz-u-detej-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html. [Mastocytosis in adults and children. Recommendations for patients and their loved ones. [Electronic resource]: http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/703-mastotsitoz-u-detej-i-vzroslykh-rekomendatsii-dlya-patsientov-i-ikh-blizkikh.html. (In Russ.)].
26. О мастоцитозе из первых рук. Видеозапись мероприятия [Электронный ресурс]: http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/704-o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html. [About mastocytosis at first hand. Video recording of the event [Electronic resource]: http://spbsverdlovka.ru/patsientam/biblioteka-patsienta/704-o-mastotsitoze-iz-pervykh-ruk-videotranslyatsiya.html. (In Russ.)].
27. Roupe G. Urticaria pigmentosa and sunlight. J Am Acad Dermatol 1987;16(2 Pt 1):387–8. doi: 10.1016/s0190-9622(87)80134-2.

Статья поступила в редакцию: 26.03.2021. Принята в печать: 17.05.2021.
Article was received by the editorial staff: 26.03.2021. Accepted for publication: 17.05.2021.