

Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом

Е.И. Касихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru
О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru
М.Н. Острецова², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru
М.А. Кочетков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>, 1012246@mail.ru
А.Я. Нада², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

¹ Московский центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Приливы крови (флашинги, флашинг-реакции) – это субъективное ощущение тепла, которое сопровождается покраснением кожи на любом участке тела, но преимущественно на лице, шее и верхней половине туловища. Эпизодические приливы с другими симптомами, связанными с медиаторами тучных клеток, могут наблюдаться у 30–50% детей с кожным мастоцитозом (КМ).

Цель. Провести анализ частоты встречаемости флашинг-реакций у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза. Изучить уровни сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 275 детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет включительно, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г. Концентрация триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция). Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением.

Результаты. Флашинг-реакции регистрировались у 17,5% пациентов из 275 наблюдаемых детей с КМ. Уровень триптазы более 15 мкг/л определялся у 20,8% детей с приливами, выше 11,0 мкг/л – у 37,5%. Уровень триптазы выше 8,0 мкг/л отмечен у 22 (45,8%) пациентов. У 25,0% пациентов с приливами уровень триптазы не превышал 5 мкг/л. Выраженность сосудистого паттерна в очагах и видимо здоровой коже была характерна для пациентов с частыми и/или продолжительными флашингами и уровнем триптазы в диапазоне от 8,0 мкг/л и выше.

Выводы. В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность флашинг-реакций в популяции детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза. Полученные результаты показали, что исследование уровня сывороточной триптазы необходимо проводить всем детям с флашинг-реакциями независимо от клинической формы мастоцитоза, в т. ч. с изолированными и множественными мастоцитами кожи. Клинико-лабораторный и дерматоскопический мониторинг важен для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики медико-аторных реакций и анафилаксии.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз, флашинг-реакции, триптаза, дерматоскопия

Для цитирования: Касихина ЕИ, Жукова ОВ, Острецова МН, Кочетков МА, Нада АЯ. Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом. *Медицинский совет.* 2024;18(5):240–247. <https://doi.org/10.21518/ms2024-099>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Flushing in children with cutaneous mastocytosis

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>, kasprof@bk.ru
Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru
Maria N. Ostretsova², <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>, ostretsova-mn@rudn.ru
Mikhail A. Kochetkov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5788-4666>, 1012246@mail.ru
Ahmed Yasser Nada², <https://orcid.org/0009-0002-1193-3247>, ahmed_nada391@yahoo.com

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Flushing is a subjective feeling of warmth that is accompanied by redness of the skin on any part of the body, but mainly on the face, neck and upper trunk. Episodic flushing with other symptoms associated with mast cell mediators can be observed in 30–50% of children with cutaneous mastocytosis (CM).

Aim. To analyze the frequency of flushing in children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis. To study serum tryptase levels in children with flushing.

Materials and methods. The study included data from 275 children aged from 6 months to 17 years inclusive, who were undergoing outpatient treatment and observation at the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology from March 2022 until January 2024. The concentration of tryptase in the blood was determined by immunofluo-

rescence on a three-dimensional porous solid phase (ImmunoCAP technology, Pharmacia Diagnostics AB, Sweden). Polarization and immersion dermatoscopy with 20x magnification were performed.

Results. Flushings were observed in 17.5% of patients out of 275 observed children with CM. The level of tryptase more than 15 $\mu\text{g/L}$ was determined in 20.8% of children with flushing, above 11.0 $\mu\text{g/L}$ – in 37.5%. Tryptase levels were higher than 8.0 $\mu\text{g/L}$ in 22 (45.8%) patients. In 25.0% of patients with flushing, tryptase levels did not exceed 5 $\mu\text{g/L}$. The severity of the vascular pattern in lesions and apparently healthy skin was characteristic of patients with frequent or prolonged flushing and tryptase levels above 8.0 $\mu\text{g/L}$.

Conclusion. This study was the first in the Russian Federation to demonstrate the prevalence of flushing in children with various clinical forms of cutaneous mastocytosis. The results showed that the assessment of serum tryptase levels should be performed in all children with flushing, regardless of the clinical form of mastocytosis, including those with isolated and multiple skin mastocytomas. Clinical laboratory and dermatoscopic monitoring are important for the development of individual therapeutic tactics and prevention of mediator reactions and anaphylaxis.

Keywords: cutaneous mastocytosis, flushing, tryptase, dermatoscopy

For citation: Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, Kochetkov MA, Nada AY. Flushing reactions in children with cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):240–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-099>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мастоцитоз – это заболевание, характеризующееся накоплением клональных тучных клеток (ТК) либо только в коже (кожный мастоцитоз, КМ), и/или во внекожных органах, таких как костный мозг (системный мастоцитоз, СМ) [1, 2]. Классификация ВОЗ 2022 г. выделила три формы КМ, каждая из которых может диагностироваться у детей: пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ, также называемый пигментной крапивницей), изолированная мастоцитомы и диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) [1, 2]. Вследствие присущей гиперреактивности ТК при мастоцитозе (независимо от его клинической формы) их дегрануляция может приводить к разнообразным как кожным, так и внекожным проявлениям, а также к развитию анафилаксии [3]. Есть мнение, что клиническая гетерогенность и переменное течение мастоцитоза у детей и взрослых обусловлены различием в выработке основных медиаторов и цитокинов [4]. Частичным обоснованием этого предположения могут служить уже признанные научным сообществом IgE-зависимая и IgE-независимая активация ТК [5, 6]. Научно наиболее изучены медиаторы, синтезируемые и хранящиеся в секреторных гранулах ТК (гистамин, гепарин, триптаза, карбоксипептидаза, химаза и лизосомальные ферменты) [5, 7]. ТК также являются источником многочисленных цитокинов, хемокинов и факторов роста. Образующиеся *de novo* медиаторы включают липиды, такие как простагландин D2 (PGD2), лейкотриен C4 (LTC4), фактор активации тромбоцитов (PAF) и сфингозин-1-фосфат [7]. Точная роль всех медиаторов ТК в патогенезе КМ и СМ еще полностью не определена [5]. В то же время диагностическое значение гистамина и его метаболитов, триптазы и простагландинов продемонстрировано многими учеными [3, 6, 8]. Симптомы, связанные с этими медиаторами тучных клеток, могут существенно влиять на качество жизни пациентов [9, 10]. При любой форме мастоцитоза оценке подлежат кожные и желудочно-кишечные проявления, анафилаксия, скелетно-мышечная боль, усталость и остеопороз [10, 11]. Формирование единичных волдырей,

локальная гиперемия, феномен Дарье, симптоматический дермографизм (urticaria factitia) и зуд кожи связаны с высвобождением гистамина из ТК [11]. У части пациентов гиперемия, зуд и гипотония могут быть связаны только с избыточным высвобождением PGD2 [11]. После активации дермальных ТК кожные поражения становятся эритематозными, отечными и зудящими с последующим появлением везикул, а также серозных или геморрагических пузырей, особенно в течение первых 12–24 мес. от начала заболевания [11, 12]. Уровни триптазы в жидкости пузырей могут превышать 80 000 мкг/л в тяжелых случаях, что отражает степень базовой активации ТК и процесса дегрануляции, особенно у детей с ДКМ [12]. В соответствии с этим обширное образование пузырей рассматривается как индикатор массивной активации ТК, потенциально приводящей к тяжелым осложнениям при мастоцитозе у детей [12].

Приливы крови (флашинги, флашинг-реакции) – это субъективное ощущение тепла, которое сопровождается покраснением кожи на любом участке тела, но преимущественно на лице, шее и верхней половине туловища. Физиологически приливы объясняются увеличением относительного объема видимой поверхностной кожной сосудистой сети, а также качественными различиями в сосудистой реакции кожи и сосудистой регуляции по сравнению с другими областями тела. Приливы классифицируют на эпизодические и постоянные. Эпизодические приливы опосредованы высвобождением эндогенных вазоактивных медиаторов или лекарственных средств. Постоянные приливы приводят к фиксированной эритеме лица с телеангиэктазиями и цианотичным оттенком из-за крупных кожных кровеносных сосудов, содержащих медленно текущую дезоксигенированную кровь [13].

Приливы крови при КМ обычно проявляются внезапным покраснением лица и верхней половины туловища, что обусловлено усилением кровотока через кожу в результате расширения дермальных капилляров вследствие действия вазоактивных веществ. Несмотря на тот факт, что приливы по своей природе считаются кожными проявлениями, их развитие является следствием системной сосудистой реакции на дегрануляцию ТК, которая может

в некоторых случаях приводить к развитию гипотензивного коллапса [14]. Поскольку не у всех пациентов наблюдаются данные проявления, причина этой неоднородности остается неясной. Более того, у части больных могут наблюдаться изолированные симптомы, тогда как у других развивается совокупность признаков и симптомов, неотличимых от симптомов анафилаксии [15–17]. В самом начале прилива пациенты внезапно чувствуют сильное тепло, далее – появление сердцебиения и головокружения вследствие снижения артериального давления, неблагоприятный исход – развитие обморока [18]. Описаны сочетания флашингов и желудочно-кишечных проявлений. Наиболее частыми симптомами являются вздутие живота и диарея, реже – боли в животе и тошнота [10].

Продолжительность флашинг-реакций может значительно варьировать. T. Gülen et al. сообщали о продолжительном наблюдении одного пациента, у которого рецидивирующие приливы варьировали по продолжительности от 10 до 30 мин [18]. В другом исследовании T. Gülen сообщил, что продолжительность симптомов может коррелировать с длительностью повышенного уровня сывороточной триптазы, который может сохраняться до 5 ч и дольше [14]. Пациенты часто испытывают сильную усталость, продолжающуюся около 24 ч после приступов [10].

Независимо от продолжительности флашинг-реакций, их наличие у ребенка с мастоцитозом следует расценивать какстораживающий признак нарушения активации тучных клеток (табл. 1), указывающий на необходимость срочного назначения антимедиаторной терапии и тщательного наблюдения за больным. Согласно данным единичных европейских исследований, эпизодические приливы с другими симптомами, связанными с медиаторами ТК или без них, наблюдаются у 30–50% детей с ППКМ, особенно при обширном поражении кожи, и практически у всех пациентов с ДКМ [11, 12].

К сожалению, в настоящее время российские исследования, посвященные изучению частоты развития симптомов и реакций, обусловленных медиаторами ТК у детей с мастоцитозом, отсутствуют.

Цель исследования – провести анализ частоты встречаемости флашинг-реакций у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза. Изучить уровни сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 6 мес. до 17 лет
- клинические формы кожного мастоцитоза.

Критерии невключения: отказ родителей от исследования.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с классификацией ВОЗ [1, 2].

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 г. по январь 2024 г.

Описание медицинского вмешательства и методов измерения целевых показателей

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. В сомнительных случаях проводилось гистологическое исследование биоптата кожи в области высыпаний. Лабораторные методы исследования выполнялись в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Взятие венозной крови проводилось в течение дня, не ранее чем через 3 ч после приема пищи или утром натощак. Концентрация

● **Таблица 1.** Диагностические критерии нарушения активации тучных клеток (для подтверждения необходимы все три критерия) [10]

● **Table 1.** Criteria for the diagnosis of mast cell activation disorder (all three criteria are required to confirm the disorder) [10]

Критерии	Признаки
Клинические признаки и симптомы, затрагивающие ≥ 2 органов или систем, связанные с рецидивирующей или хронической системной активацией тучных клеток	Кожные: приливы (флашинги), дермографизм, зуд, пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз, ангионевротический отек
	Респираторные: хрипы, боль в горле, стрidor
	Сердечно-сосудистые: боль в груди, гипотония, тахикардия
	Гастроэнтерологические: боль в животе, диарея, вздутие живота, тошнота, рвота, нарушение всасывания, эзофагит
	Неврологические: головная боль, проблемы с памятью и концентрацией внимания, парестезии, периферическая нейропатия
Опорно-двигательные нарушения: боли в костях и мышцах, дегенеративные заболевания дисков, остеопения или остеопороз	
Повышенный уровень триптазы в сыворотке (предпочтительно) или повышенные 24-часовые уровни N-метилгистамина или PGD/11β-PGF2α	Уровень триптазы > 20 нг/мл во время ≥ 2 симптоматических эпизодов или постоянный исходный уровень выше 15 нг/мл
Снижение частоты, тяжести или разрешения симптомов в ответ на антимедиаторную терапию	Антагонист гистамина первого и второго поколения (антагонист H1) с антагонистом гистамина H2 (антагонист H2) или без него, антагонистом лейкотриена или ингибитором 5-липоксигеназы или стабилизатором тучных клеток (кромоллин натрия)

триптазы в крови определялась методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция).

Основной исход исследования

Среди пациентов с кожным мастоцитозом определяли долю детей с флашинг-реакциями. Клинические проявления реакций были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определялись показатели концентрации сывороточной триптазы у пациентов с флашинг-реакциями. Результаты исследования необходимы для разработки алгоритма ведения детей с мастоцитозом.

Дополнительные исходы исследования

Проведен анализ дерматоскопической картины у пациентов с флашинг-реакциями. Исследование высыпаний проводилось при помощи «Устройства для динамического клинико-инструментального наблюдения за пациентами с поражениями кожи» (патент на полезную модель №177110 от 17.04.2017 г.). Дерматоскопическое исследование проводилось с использованием поляризационной и иммерсионной дерматоскопии с 20-кратным увеличением. Во избежание коллапса капилляров давление на высыпание минимизировалось.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» №58 от 31 марта 2022 г.

Статистический анализ

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии. Анализ данных был выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с КМ (с наличием и отсутствием флашинг-реакций), а также распределение пациентов по диапазонам значений сывороточной триптазы. Результаты исследования представлены в виде Me [P25%; P75%]. Анализ корреляционных связей был проведен с использованием коэффициента Спирмена. Оценка достоверности результатов с учетом относительно небольшого числа наблюдений проводилась с расчетом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные 275 детей (171 (62,2%) мальчик и 104 (37,8%) девочки) с разными клиническими формами кожного мастоцитоза в возрасте от 6 мес. до 17 лет включительно (табл. 2).

Наблюдение за детьми позволило определить частоту развития приливов при различных клинических формах заболевания. Исходя из данных табл. 3, приливы регистрировались у 48 (17,5%) пациентов из 275 наблюдаемых нами детей с КМ.

У всех детей с флашингами был определен уровень сывороточной триптазы (маркер нагрузки тучных клеток) вне

эпизода прилива. Результаты оценивались исходя из значений, установленных в результате исследований уровней триптазы у детей и взрослых (табл. 4). Диапазон от 0 до 5,0 мкг/л соответствует нормальному значению триптазы в общей популяции [19]. Уровень триптазы до 11,0 мкг/л принят как нормальное лабораторное значение в Российской Федерации [20]. Уровень триптазы, превышающий значение 20 мкг/л, согласно критериям ВОЗ, расценивается как вторичный признак системного мастоцитоза [1, 2].

В группе детей с ДКМ срединное значение триптазы составило 8,11 [5,0; 13,9] мкг/л, минимальное значение – 5,0 мкг/л, максимальное – 39,9 мкг/л. В группе

● **Таблица 2.** Структура клинических форм кожного мастоцитоза у детей (абсолютные цифры, %)

● **Table 2.** The clinical form pattern of cutaneous mastocytosis in children (absolute numbers, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Абс.	%
ПолиППКМ	127	46,2
МоноППКМ	54	19,6
МК	89	32,4
ДКМ	5	1,8
Итого	275	100

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитоза кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

● **Таблица 3.** Частота развития флашинг-реакций у детей с кожным мастоцитозом (абсолютные цифры, %)

● **Table 3.** Incidence of flushing reactions in children with cutaneous mastocytosis (absolute numbers, %)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Частота флашинг-реакций	
	Абс.	%
ПолиППКМ, n = 127	22	17,3
МоноППКМ, n = 54	15	27,8
МК, n = 89	6	6,7
ДКМ, n = 5	5	100

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитоза кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

● **Таблица 4.** Распределение значений сывороточной триптазы у детей с флашинг-реакциями (абсолютные цифры)

● **Table 4.** Distribution of serum tryptase levels in children with flushing reactions (absolute numbers)

Клиническая форма кожного мастоцитоза	Диапазоны значений триптазы, мкг/л			
	<5,0	5,0–11,0	11,0–20,0	>20,0
ПолиППКМ, n = 22	9	8	3	2
МоноППКМ, n = 15	3	5	5	2
МК, n = 6		3	2	1
ДКМ, n = 5	-	2	2	1
Итого: n = 48	12	18	12	6

Примечание: поли/моноППКМ – полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза; МК – мастоцитоза кожи; ДКМ – диффузный кожный мастоцитоз.

детей с мастоцитомами кожи срединное значение триптазы составило 11,45 [5,1; 16,8] мкг/л, амплитуда ряда составила 5,1–20,5 мкг/л. У детей с мономорфным типом ППКМ срединное значение триптазы составило 9,4 [5,6; 14,2], минимальное значение – 2,84 мкг/л, максимальное – 56,7 мкг/л. Флашинги наиболее часто регистрировались у пациентов с полиморфным типом ППКМ – в 22 (45,8%) случаях. Срединное 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 10 (20,8%) детей с приливами, выше 11,0 мкг/л – у 18 (37,5%). Уровень триптазы выше 8,0 мкг/л регистрировался у 22 (45,8%) пациентов.

Продолжительность приливов у пациентов составляла от 10 мин до нескольких часов. Кратковременные (около 10 мин) спонтанные эпизодические приливы были отмечены у 4 (8,3%) пациентов. У большинства пациентов (62,5%) продолжительность приливов составляла 30–40 мин. В этих случаях причинами являлись физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, воздействие температурного фактора (как высокой, так и низкой температуры окружающей среды). У детей с ДКМ и полиППКМ с тенденцией к развитию пузырей продолжительность флашинг-реакций варьировала от 30 мин до нескольких часов с развитием последующей астении (сонливости, мышечной слабости, вялости, апатии, гипотензии), продолжающейся до суток. Продолжительность приливов от 2 до 6 ч отмечали родители 7 (14,6%) 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 °С после укусов двукрылых насекомых.

Сочетание приливов с желудочно-кишечными медиаторными симптомами (диарея, схваткообразные боли в животе, рвота) было зафиксировано у 12 (25,0%)

пациентов. Флашинг-реакции с развитием обмороков диагностированы у 4 (8,3%) пациентов с повышенным уровнем триптазы выше 11,0 мкг/л. Таким образом, между уровнем триптазы и тяжестью приливов существует прямая корреляционная связь (коэффициент Спирмена, $\rho = 0,425$, $p < 0,05$, положительная связь).

В процессе наблюдения за пациентами были проанализированы дерматоскопические особенности очагов КМ у пациентов с приливами. Выраженность сосудистого паттерна в очагах и видимо здоровой коже была характерна для пациентов с частыми и/или продолжительными флашингами и уровнем триптазы в диапазоне от 8,0 мкг/л и выше. На *рис. 1* продемонстрированы клиническая и дерматоскопическая картины очагов у ребенка с ДКМ (значение триптазы 39,9 мкг/л).

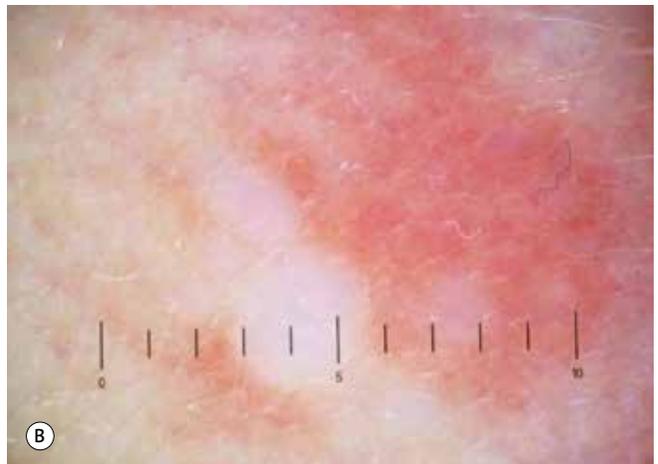
У детей с полиППКМ независимо от возраста и с уровнем сывороточной триптазы выше 8 мкг/л для дерматоскопической картины были характерны выраженное расширение капилляров и преобладание сосудистого паттерна над желтоватым окрашиванием в очагах и по их периферии. На *рис. 2* продемонстрированы очаг КМ на коже волосистой части головы и его дерматоскопическая картина вне прилива (уровень сывороточной триптазы 14,0 мкг/л).

Дерматоскопическая картина очагов у пациентов без приливов в анамнезе продемонстрирована на *рис. 3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

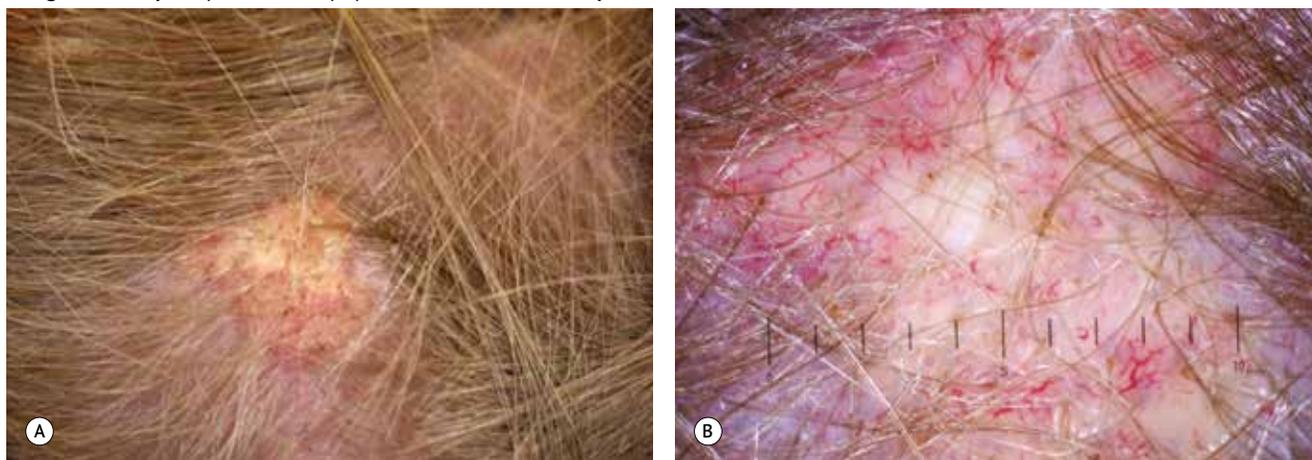
Распространенность флашинг-реакций среди детей с КМ, определенная в нашем исследовании (17,5%), заметно ниже результатов, приведенных в аналогичных зарубежных исследованиях (30–50%) [11, 12]. Мы связываем данный результат с включением в исследование детей со всеми формами КМ и с любой тяжестью течения. Как правило, большинство зарубежных исследований, посвященных изучению особенностей клинического течения КМ, проводятся среди пациентов с пятнисто-папулезным и диффузным КМ тяжелого течения (буллезные формы).

- **Рисунок 1.** Диффузный кожный мастоцитоз у ребенка
- **Figure 1.** Diffuse cutaneous mastocytosis in a child



А – клиническая картина; В – дерматоскопическая картина: выраженная гиперемия и формирующийся фиброз в виде беловатых очагов.

- **Рисунок 2.** Полиморфный пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз у ребенка
- **Figure 2.** Polymorphic maculopapular cutaneous mastocytosis in a child



А – бляшка на коже волосистой части головы; В – дерматоскопическая картина с выраженным сосудистым рисунком в очаге и вне очага

- **Рисунок 3.** Полиморфный кожный мастоцитоз у ребенка
- **Figure 3.** Polymorphic cutaneous mastocytosis in a child



А – клиническая картина; В – дерматоскопическая картина очага: преобладает желтое окрашивание с формированием псевдосети

У всех 5 (100,0%) пациентов с ДКМ, находившихся под нашим наблюдением, наблюдались приливы с разной частотой и продолжительностью.

В доступной нам научной литературе мы не встретили сведений о частоте встречаемости флашингов у пациентов с мастоцитомиями кожи (МК). Результаты нашего исследования продемонстрировали распространенность наличие приливов у 6,7% пациентов с МК. Уровень триптазы у всех пациентов был выше популяционного значения (5,0 мкг/л), у половины детей превышал 11,0 мкг/л. В рамках динамического наблюдения пациентов с МК следует тщательно собирать анамнез, проводить клинко-лабораторное наблюдение и своевременно назначать антимадиаторную терапию. Базальный уровень сывороточной триптазы необходимо измерять исключительно в бессимптомный период, когда не наблюдается признаков или симптомов анафилаксии, что особенно важно у пациентов с мастоцитозом или синдромами активации тучных клеток (MCAS). Повышенные уровни базальной сывороточной триптазы обнаруживаются у пациентов с системным мастоцитозом (СМ) и у пациентов с другими миелоидными новообразованиями.

Первоначальная оценка триптазы как диагностического маркера в гематологии была сосредоточена на заболеваниях тучных клеток. Существует ошибочное мнение, что уровни триптазы почти всегда повышены у пациентов с СМ, но в большинстве случаев нормальны при кожном мастоцитозе (КМ) [19]. По этой причине ВОЗ ввела заметно повышенный уровень триптазы (>20 нг/мл) в качестве второстепенного диагностического критерия СМ [1, 2].

Мы наблюдали значения сывороточной триптазы выше 20 мкг/л у 12,5% детей с приливами. Учитывая, что контингент с высокими уровнями триптазы – дети с ППКМ, следует оценивать флашинг-реакции в сочетании с другими медиаторными симптомами как фактор риска развития анафилаксии, а у пациентов с моноППКМ («взрослый» тип) как фактор риска развития СМ.

В то же время у четверти (25,0%) пациентов с приливами уровень триптазы не превышал уровня 5 мкг/л, что может свидетельствовать о роли в патогенезе флашинг-реакций других медиаторов ТК (гистамин, простагландин). Следовательно, назначение антигистаминных препаратов в этой ситуации обоснованно. Нами отмечены снижение частоты и продолжительности флашинг-реакций

на фоне применения дезлоратадина через неделю от начала приема. Детям с флашингами и уровнями сывороточной триптазы выше 5 мкг/л рекомендованы курсы стабилизаторов мембран тучных клеток длительностью не менее 3 мес. Для контроля эффективности антимедиаторной терапии рекомендуется использовать дерматоскопическое исследование, которое является не только объективным, но и неинвазивным методом, удобным для применения в детской практике.

Ограничения исследования

Кожный мастоцитоз является редким заболеванием. Формирование выборки для проведения исследования требует большего количества времени. Существует вероятность ненадежного предоставления матерями информации о продолжительности и характере течения флашинг-реакций, что может повлиять на оценку анамнестических данных.

Выводы

В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало распространенность флашинг-реакций в популяции детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (17,5% случаев). Результаты исследования показали, что исследование уровня сывороточной триптазы необходимо проводить всем детям с флашинг-реакциями независимо от клинической формы мастоцитоза, в т. ч. и с изолированными и множественными мастоцитомами кожи. Клинико-лабораторный и дерматоскопический мониторинг необходим для разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики развития медиаторных реакций и анафилаксии. 

Поступила / Received 29.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2024

Принята в печать / Accepted 16.03.2024

Список литературы / References

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
- Khouri JD, Solary E, Abta O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torreló A et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(6):813–821. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>.
- Lange M, Hartmann K, Carter MC, Siebenhaar F, Alvarez-Twose I, Torrado I et al. Molecular Background, Clinical Features and Management of Pediatric Mastocytosis: Status 2021. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2586. <https://doi.org/10.3390/ijms22052586>.
- Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*. 2020;10(23):10743–10768. <https://doi.org/10.7150/thno.46719>.
- Renke J, Kędzierska-Mieszkowska S, Lange M, Nedoszytko B, Wasilewska E, Liberek A et al. Mast cells in mastocytosis and allergy – Important player in metabolic and immunological homeostasis. *Adv Med Sci*. 2019;64(1):124–130. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.08.013>.
- Komi DEA, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):397–411. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8619-2>.
- Schwartz LB. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders. *Leuk Res*. 2001;25(7):553–562. [https://doi.org/10.1016/s0145-2126\(01\)00020-0](https://doi.org/10.1016/s0145-2126(01)00020-0).
- Pulfer S, Ziehefreund S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K et al. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis-A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3166–3175. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.059>.
- Rastogi V, Singh D, Mazza JJ, Parajuli D, Yale SH. Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophilia. *Clin Med Res*. 2018;16(1-2):16–28. <https://doi.org/10.3121/cm.2017.1379a>.
- Brockow K, Bent RK, Schneider S, Spies S, Kranen K, Hindelang B et al. Challenges in the Diagnosis of Cutaneous Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):161. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020161>.
- Brockow K, Ring J, Alvarez-Twose I, Orfao A, Escribano L. Extensive blistering is a predictor for severe complications in children with mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(10):1323–1324. <https://doi.org/10.1111/all.12013>.
- Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Flushing in (neuro)endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):373–380. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9394-8>.
- Gülen T. Using the Right Criteria for MCAS. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2024;24(2):39–51. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01126-0>.
- Brockow K, Jofer C, Behrendt H. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226–232. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x>.
- Gülen T, Häggglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis – a single-centre experience. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):121–129. <https://doi.org/10.1111/cea.12225>.
- Gülen T. A Puzzling Mast Cell Trilogy: Anaphylaxis, MCAS, and Mastocytosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(21):3307. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213307>.
- Gülen T, Häggglund H, Dahlén SE, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. Flushing, fatigue, and recurrent anaphylaxis: a delayed diagnosis of mastocytosis. *Lancet*. 2014;383(9928):1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60585-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60585-7).
- Valent P, Sperr WR, Sotlar K, Reiter A, Akin C, Gotlib J et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(5):683–690. <https://doi.org/10.1586/17474086.2014.955008>.
- Мачарадзе ДШ. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021;64(1):4–14. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.
- Мачарадзе ДШ. Тryptase in children in the practice of an allergist. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021;64(1):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.

Вклад авторов:

Написание текста – Е.И. Касихина, А.Я. Нада

Сбор и обработка материала – Е.И. Касихина, О.В. Жукова

Обзор литературы – Е.И. Касихина

Редактирование – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, А.Я. Нада

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, М.А. Кочетков, А.Я. Нада

Contribution of authors:

Text development – Elena I. Kasikhina, Nada Ahmed Yasser

Collection and processing of material – Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova

Literature review – Elena I. Kasikhina,

Editing – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Nada Ahmed Yasser

Approval of the final version of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Mikhail A. Kochetkov, Nada Ahmed Yasser

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kasprof@bk.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; klinderma@inbox.ru

Острцова Мария Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ostretsova-mn@rudn.ru

Кочетков Михаил Анатольевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; 1012246@mail.ru

Нада Ахмед Яссер, аспирант кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ahmed_nada391@yahoo.com

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kasprof@bk.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; klinderma@inbox.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ostretsova-mn@rudn.ru

Mikhail A. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia; 1012246@mail.ru

Ahmed Yasser Nada, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ahmed_nada391@yahoo.com