

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15044>

Кожный мастоцитоз и аллергические заболевания у детей: одномоментное исследование

Е.И. Касихина^{1,2}, Н.Н. Потекаев^{1,3}, М.Н. Острецова², О.В. Жукова^{1,2}, А. Окенаева², К.И. Маркович¹

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия;

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Мастоцитоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением клональных тучных клеток в одном или нескольких органах. К сопутствующим заболеваниям у пациентов с мастоцитозом относят IgE-зависимые аллергические заболевания, психические или психологические расстройства и дефицит витамина D. Несмотря на клиническое сходство симптомов аллергических заболеваний и мастоцитоза, только в нескольких европейских исследованиях рассматривалась коморбидность патологий.

Цель — провести анализ частоты сопутствующих аллергических заболеваний у детей с кожным мастоцитозом.

Материалы и методы. Для анализа использованы данные обследования 248 детей с диагнозом кожного мастоцитоза в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 по июнь 2023 года. Классификация различных типов кожного мастоцитоза была проведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения. Анализировали возрастную концентрацию общего IgE и уровни специфических IgE (sIgE) в сыворотке крови у детей с наличием и отсутствием аллергических заболеваний. Дополнительно у детей с кожным мастоцитозом анализировали отягощённый аллергоанамнез у близких родственников.

Результаты. Выявлено, что каждый третий ребёнок с мастоцитозом (36,7%) имеет сопутствующую аллергическую патологию. У 27,4% обследованных детей были указания на наличие аллергических заболеваний у родственников. У детей с изолированной или множественными мастоцитомами процесс достоверно чаще сопровождался развитием аллергической патологии, чем у детей с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом ($\chi^2=45,46$; $p=0,001$). Определение общего IgE не было статистически значимым признаком — индикатором наличия аллергического заболевания при мастоцитозе ($\chi^2=1,161$; $p=0,3$). sIgE были выявлены у 47,2% детей с аллергическими заболеваниями. Среди детей без жалоб на проявления пищевой аллергии и поллиноза бессимптомная низкая и умеренная сенсibilизация к какому-либо продукту растительного происхождения и берёзе была выявлена в 26,5% случаев. Сенсibilизация только к респираторным аллергенам обнаружена у 8% детей с кожным мастоцитозом без аллергических заболеваний.

Заключение. В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало высокую частоту развития аллергических заболеваний у детей с кожным мастоцитозом. Результаты исследования показали, что междисциплинарному наблюдению и обследованию должны подлежать все клинические формы мастоцитоза у детей, в том числе изолированные и множественные мастоцитомы кожи. Своевременная диагностика коморбидных аллергических заболеваний даёт возможность разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики осложнений и анафилаксии.

Ключевые слова: кожный мастоцитоз; аллергические заболевания; дети; иммуноглобулин E; распространённость.

Как цитировать:

Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Острецова М.Н., Жукова О.В., Окенаева А., Маркович К.И. Кожный мастоцитоз и аллергические заболевания у детей: одномоментное исследование // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 429–438. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15044>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15044>

Cutaneous mastocytosis and allergic diseases in children: A cross-sectional study

Elena I. Kasikhina^{1,2}, Nikolay N. Potekaev^{1,3}, Maria N. Ostretsova², Olga V. Zhukova^{1,2}, Aizhan Okenaeva², Ksenia I. Markovich¹

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Mastocytosis is a heterogeneous group of diseases characterized by abnormal accumulation of clonal mast cells in one or more organs. Comorbidities in patients with mastocytosis include IgE-dependent allergies, psychiatric or psychological disorders, and vitamin D deficiency. Despite the clinical similarities between allergies and mastocytosis, only a few European studies have considered these comorbidities.

AIM: To analyze the frequency of concomitant-allergic diseases in children with cutaneous mastocytosis.

MATERIALS AND METHODS: Data of 248 children aged 6 months to 17 years who were diagnosed with cutaneous mastocytosis and received outpatient treatment and observation at the Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology between March 2022 and June 2023 were analyzed. Serum levels of total and allergen-specific IgE were analyzed in children with and without allergic diseases. In addition, a positive history of allergy was analyzed in close relatives of children with cutaneous mastocytosis.

RESULTS: Every third child (36.7%) with cutaneous mastocytosis had a concomitant allergic disease. Relatives of 27.4% of the examined children had allergic diseases. The process was significantly more often accompanied by allergic diseases in children with mastocytomas than in those with maculopapular cutaneous mastocytosis ($\chi^2=45.46$; $p=0.001$). The level of total IgE was not a statistically significant sign of the presence of allergic diseases in cutaneous mastocytosis ($\chi^2=1.161$; $p=0.3$). Allergen-specific IgE was detected in 47.2% of the children with allergic diseases. Among children without signs of food allergy and pollinosis, asymptomatic low and moderate sensitization to any plant product and birch was detected in 26.5%. Sensitization to respiratory allergens was found in 8% of children with cutaneous mastocytosis without allergic diseases.

CONCLUSIONS: In Russia, this study demonstrated for the first time a high incidence of allergic diseases in children with cutaneous mastocytosis. The results showed that all clinical forms of mastocytosis in children, including cutaneous mastocytosis, should be subjected to interdisciplinary observation and examination. The timely detection of comorbid allergic diseases contributes to the development of individual techniques for the treatment and prevention of complications and anaphylaxis.

Keywords: cutaneous mastocytosis; pediatric; allergy; Ig E; prevalence.

To cite this article:

Kasikhina EI, Potekaev NN, Ostretsova MN, Zhukova OV, Okenaeva A, Markovich KI. Cutaneous mastocytosis and allergic diseases in children: A cross-sectional study. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):429–438. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15044>

ОБОСНОВАНИЕ

Мастоцитоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологическим накоплением клональных тучных клеток в одном или нескольких органах [1, 2]. Мастоцитоз может развиваться в любом возрасте. Как правило, у взрослых процесс носит системный характер. У большинства детей тучноклеточные инфильтраты локализованы в коже, что позволяет формировать диагноз кожного мастоцитоза с учётом результатов обследования [2]. Жалобы у больных мастоцитозом детей, помимо характерных высыпаний на коже, в основном связаны с симптомами, обусловленными высвобождением медиаторов из тучных клеток, которые, как хорошо известно, являются эффекторными клетками немедленных аллергических реакций. В IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности аллергены перекрёстно связывают специфические молекулы иммуноглобулина класса E (IgE), которые, взаимодействуя с высокоаффинным рецептором IgE (FcεRI) на тучных клетках, запускают их дегрануляцию [3]. Помимо взаимодействия IgE-FcεRI и нижестоящих сигнальных путей, которые запускаются перекрёстным связыванием FcεRI, тучные клетки также могут активироваться другими механизмами и рецепторами, экспрессируемыми на поверхности этих клеток. К ним относятся toll-подобные рецепторы, рецептор фактора стволовых клеток KIT (CD117), рецепторы комплемента и рецепторы, связанные с поверхностным G-белком, включая MRGPRX2 [4]. Считается, что тучные клетки могут также дегранулировать спонтанно или в ответ на неаллергические триггеры с формированием проявлений, типичных для мастоцитоза [2, 5]. У пациентов с мастоцитозом дегрануляция тучных клеток способствует развитию клинических медиаторных симптомов, особенно выраженных при наличии сопутствующих аллергических заболеваний [6].

В зависимости от наличия сопутствующих заболеваний медиаторные симптомы у детей могут быть лёгкими, тяжёлыми или даже опасными для жизни (табл. 1) [7–10].

Клинические симптомы, связанные с медиаторами тучных клеток, могут проявляться в виде внезапных одиночных приступов, возникать периодически или иметь тенденцию к рецидивированию. Ряд авторов приходит к мнению, что вышеперечисленные симптомы возникают у детей как с кожными формами, так и при системном мастоцитозе [8, 9].

Диагностика сопутствующей аллергии у пациентов с мастоцитозом представляет собой сложную задачу. У них может быть диагностирована смешанная форма (первичная и вторичная) синдрома активации тучных клеток (mast cell activation syndrome, MCAS). При воздействии аллергенов пациенты могут страдать также от опасных для жизни анафилактических реакций. В таких случаях возможность серьёзных побочных провокаций *in vivo* иногда может ограничивать диагностическую оценку [11].

Таблица 1. Медиаторные симптомы у детей с мастоцитозом
Table 1. Mediator-related symptoms in children with mastocytosis

Классифицируемые группы симптомов	Симптомы и проявления	Частота в популяции, %
Кожные (локальные)	Зуд, гиперемия	46–79 [7–9]
	Образование волдырей	25–30 [8, 9]
	Флашинги (приливы)	20–65 [7, 8]
	Феномен Дарье–Унны	70–90 [7–9]
	Желудочно-кишечные	От 6,3 до 40 [7, 8]
Внекожные системные	Респираторные	<13 [8, 9]
	Неврологические	6–18 [8, 9]
	Сердечно-сосудистые	Редко [9]
Анафилаксия	Скелетно-мышечные	Редко [9]
	IgE-зависимые тяжёлые проявления, анафилактический шок	До 9 [10]

К сопутствующим заболеваниям у пациентов с мастоцитозом относят IgE-зависимые аллергические заболевания, психические или психологические расстройства и дефицит витамина D [12]. Несмотря на клиническое сходство между аллергией и мастоцитозом, в нескольких исследованиях рассматривалась коморбидность обеих патологий [13–15]. Изучение распространённости атопии у взрослых и детей с мастоцитозом выявило, что её показатели аналогичны таковой в общей популяции — от 31 [14] до 36% [15].

Пациенты с кожным мастоцитозом могут страдать IgE-зависимыми аллергическими заболеваниями с сенсибилизацией к различным ингаляционным аллергенам, а частота и распространённость могут быть такими же, как у пациентов без кожного мастоцитоза [13, 16]. В популяционных исследованиях частота общих атопических заболеваний у больных мастоцитозом варьировала от 21 до 31% в зависимости от анализируемой популяции [3, 16].

Интересное исследование было проведено в 2013 году R. Dollner и соавт. [17], которые выполнили всестороннюю ринологическую оценку с определением специфических IgE у 11 пациентов с кожным мастоцитозом, сообщавших о стойких назальных симптомах. Только у одного из этих пациентов оказалась документально подтверждённая аллергия на пыльцу трав. Как упоминалось ранее, такой отрицательный результат теста не обязательно исключает наличие аллергии у всех пациентов. Авторы пришли к выводу, что распространённость респираторных аллергических заболеваний у пациентов с мастоцитозом аналогична

общепопуляционной [17]. В Российской Федерации подобные исследования ранее не проводились.

В доступной литературе очень мало данных о распространённости реакций гиперчувствительности на пищевые продукты и связанных с ними аллергий у пациентов с мастоцитозом [13]. Более половины пациентов с расстройствами тучных клеток сообщают о симптомах, которые, предположительно, возникают при употреблении пищи или напитков. По данным S. Jennings и соавт. [18], 50,3% больных мастоцитозом сообщали врачам о реакциях на пищу, ещё 23,2% — о повышенной чувствительности к пищевым продуктам. Итого, у 73,5% больных симптомы были связаны с диетой. В отличие от приведённых выше показателей, недавнее исследование шведских учёных [19], которые систематически наблюдали за 204 пациентами с клональными нарушениями тучных клеток, показало, что распространённость пищевой гиперчувствительности у наблюдаемых больных с мастоцитозом составила всего 20,6%, т.е. сравнима с общепопуляционной. Примечательно, что большинство симптомов гиперчувствительности были ограничены кожей (86%) и/или желудочно-кишечным трактом (45%), в то время как анафилаксия, связанная с пищевыми продуктами, была зарегистрирована только в 2,5% случаев. Кроме того, после тщательного аллергообследования, включающего кожные прик-тесты и определение специфических IgE, только у 6% пациентов была выявлена IgE-опосредованная пищевая аллергия [19]. Наблюдения шведских учёных позволяют предположить, что симптомы пищевой аллергии, о которых сообщают пациенты с мастоцитозом, в основном являются результатом либо эмоционального восприятия продукта пациентами, либо вызваны неспецифическими причинами, тогда как фактическая распространённость пищевых аллергий может быть сопоставима с таковой в популяции [11, 20].

Статистические данные о частоте развития анафилаксии у детей с мастоцитозом также неоднородны. Авторы единодушны только в одном, что надёжно спрогнозировать её развитие у детей достаточно сложно [21, 22].

Таким образом, анализ литературы показал, что вопрос о сопутствующей аллергической патологии при мастоцитозе у детей изучен недостаточно полно.

Цель исследования — провести анализ частоты сопутствующих аллергических заболеваний у детей с кожным мастоцитозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное сплошное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с клиническими формами кожного мастоцитоза.

Таблица 2. Нормальные уровни общего IgE в сыворотке крови здоровых детей

Table 2. Normal total serum IgE level in healthy children

Возрастная группа, лет	Диапазон значений, МЕ/мл
0–1	0–15
1–6	0–60
6–10	0–90
10–17	0–200

Таблица 3. Отягощённый аллергоанамнез у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза

Table 3. Positive history of allergic disease in children with different clinical types of cutaneous mastocytosis

Клиническая форма	Отягощённый аллергоанамнез, n (%)	
	Число детей с аллергическими заболеваниями	Указание на аллергические заболевания у родственников
полиППКМ, n=127	28 (22,0)	19 (15,0)
моноППКМ, n=43	11 (26,8)	7 (16,2)
МК, n=75	51 (68,0)	41 (54,7)
ДКМ, n=3	1 (33,3%)	1 (33,3)
Итого, n=248	91 (36,7)	68 (27,4)

Примечание. поли-/моноППКМ — полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза; МК — мастоцитомы кожи; ДКМ — диффузный кожный мастоцитоз.

Note. поли-/моноППКМ — polymorphic/monomorphic type of patchy-papular cutaneous mastocytosis; МК — skin mastocytoma; ДКМ — diffuse cutaneous mastocytosis.

Классификация различных типов кожного мастоцитоза проведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения [2].

Критерии не включения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

Условия проведения и продолжительность исследования

В исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» в период с марта 2022 по июнь 2023 года.

Описание медицинского вмешательства

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование. Все пациенты были проконсультированы специалистом аллергологом-иммунологом. Аллергологическое обследование включало в себя сбор аллергологического анамнеза (фармакологический анамнез; пищевой анамнез; анамнез настоящего заболевания; анамнез респираторных проявлений атопии; семейный анамнез аллергических заболеваний). Лабораторные методы исследования проводили в ГБУЗ «Московский центр дерматовенерологии и косметологии». Количественное

Таблица 4. Распределение сопутствующих аллергических заболеваний у детей с различными клиническими формами мастоцитоза
Table 4. Allergic comorbidities in children with various clinical forms of mastocytosis

Диагноз	полиППКМ	моноППКМ	МК	ДКМ
Атопический дерматит, $n=26$ (28,6%)	8	3	15	-
Бронхиальная астма, $n=6$ (6,6%)	1	1	4	-
Аллергический ринит, $n=24$ (26,4%)	10	3	11	-
Хроническая крапивница, $n=5$ (5,5%)	-	-	5	-
Пищевая аллергия, $n=13$ (14,3%)	6	1	6	-
Лекарственная аллергия, $n=6$ (6,6%)	-	2	4	-
Аллергический контактный дерматит, $n=3$ (3,3%)	1	-	2	-
Ангиотёк, $n=6$ (6,6%)	2	-	4	-
Анафилаксия, $n=2$ (2,2%)	-	1	-	1
Итого, $n=91$	28	11	51	1

Примечание. поли-/моноППКМ — полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза; МК — мастоцитомы кожи; ДКМ — диффузный кожный мастоцитоз.

Note. поли-/моноППКМ — polymorphic/monomorphic type of patchy-papular cutaneous mastocytosis; МК — skin mastocytoma; ДКМ — diffuse cutaneous mastocytosis.

определение общего IgE в сыворотке крови осуществляли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем R-Biopharm (Германия). При интерпретации показателей использовали значения, указанные в табл. 2.

Определение уровня специфических IgE (sIgE) к компонентам ингаляционных, пищевых, грибковых аллергенов проводилось с использованием поликомпонентного чипа «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» [23].

Основной исход исследования

Среди пациентов с кожным мастоцитозом определяли долю детей с аллергической патологией. Клинические формы кожного мастоцитоза были сопоставлены с данными клинико-лабораторного исследования. Определяли сопутствующие аллергические заболевания. В числе показателей анализировали возрастную концентрацию общего IgE в сыворотке крови у детей с наличием/отсутствием аллергических заболеваний. С целью проведения дифференциальной диагностики между медиаторными симптомами и немедленными аллергическими реакциями было проведено определение уровня sIgE. Результаты исследования необходимы для разработки алгоритма междисциплинарного взаимодействия при ведении детей с мастоцитозом.

Дополнительные исходы исследования

У детей с кожным мастоцитозом анализировали отягощённый аллергоанамнез у близких родственников.

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол № 58 от 31 марта 2022 года).

Статистический анализ

Необходимый размер выборки на этапе планирования исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с кожным мастоцитозом (с наличием и отсутствием аллергических заболеваний). Оценку достоверности результатов с учётом относительно небольшого числа наблюдений проводили с расчётом границ доверительного интервала с вероятностью 95,0% (95% ДИ); значения считали статистически значимыми при $p=0,05$. Оценку достоверности различий в группах определяли путём расчёта критерия согласия χ^2 (критерий Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены данные 248 детей (150 мальчиков и 98 девочек) с разными клиническими формами кожного мастоцитоза в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно. Мономорфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза наблюдали у 43 (17,3%) детей, полиморфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза — у 127 (51,2%), мастоцитомы кожи — у 75 (30,2%), диффузный кожный мастоцитоз — у 3 (1,2%).

В процессе обследования аллергические заболевания были диагностированы у 91 (36,7%) ребёнка. У 68 (27,4%) обследованных детей имелись указания на наличие аллергических заболеваний у родственников первой линии родства, в том числе у 9 (3,6%) из них аллергические заболевания были у родственников второй линии родства. Распределение

пациентов с отягощённым аллергоанамнезом по клиническим формам мастоцитоза отражено в табл. 3, распределение по аллергическим нозологиям с частотой их встречаемости у детей с кожным мастоцитозом — в табл. 4.

У 10 (10,9%) детей были диагностированы по два и более аллергических заболеваний. Так, у 4 пациентов с ангиоотёком Квинке имелись указания в том числе на лекарственную аллергию. В качестве провоцирующих факторов нежелательных реакций указывали ибупрофен, фрамицетин, растительные сиропы от кашля с красителями, амоксициллин, клавулановую кислоту, цефиксим, гексэтидин, симетикон.

Концентрация общего IgE превышала возрастную норму в 20,6% ($n=51$) случаев среди всех обследованных детей с мастоцитозом ($n=248$); табл. 5.

Среди пациентов с кожным мастоцитозом и аллергическими заболеваниями уровень общего IgE превышал возрастную норму в 26 (28,6%) случаях. Из 157 детей без указаний на отягощённый аллергоанамнез повышение значений общего IgE выявлено у 25 (15,9%) человек. Таким образом, при сравнительном анализе уровней общего IgE в обеих группах детей с кожным мастоцитозом (с/без сопутствующих аллергических заболеваний) определение данного показателя не стало статистически значимым признаком — индикатором наличия аллергического заболевания ($\chi^2=1,161$; $p=0,3$). По этой причине результаты определения sIgE являются наиболее показательными для проведения дифференциальной диагностики между медиаторными симптомами и немедленными аллергическими реакциями. Среди детей с аллергическими высыпаниями sIgE к пищевым и ингаляционным аллергенам были выявлены в 43 (47,2%) случаях.

Из 248 детей 73 (29,4%) пациента указывали нежелательные реакции на пищу (боли в животе; тошнота; сыпь на коже; формирование волдырей и пузырей в области высыпаний, характерных для мастоцитоза; кожный зуд). При обследовании почти у каждого третьего ребёнка с жалобами (26; 36,6%) была выявлена умеренная/высокая специфическая сенсibilизация к пищевым аллергенам. Все дети имели подтверждённую перекрёстную сенсibilизацию к каким-либо аллергенам пыльцы деревьев порядка букоцветных и какому-либо пищевому продукту. При анализе жалоб на симптомы пищевой аллергии выявлено, что частыми причинно-значимыми аллергенами были яблоко (у 12; 17,4%), персик (у 10; 14,5%), лесной орех (у 8; 11,6%), глютен (у 5; 7,2%). К редким причинно-значимым аллергенам относились орехи кешью и арахис, соевые бобы (выявлены у 1 ребёнка; 1,6%). Молоко и белок куриных яиц являлись аллергенами у 11,6% детей до 6 лет.

Родители детей с мастоцитозом, независимо от выраженности клинических проявлений, как правило, серьёзно озабочены проблемой питания. При обследовании 147 детей без жалоб на проявления пищевой аллергии и поллиноза бессимптомная низкая и умеренная сенсibilизация к какому-либо продукту растительного происхождения и

Таблица 5. Анализ уровня общего IgE у пациентов с различными клиническими формами кожного мастоцитоза
Table 5. Total serum IgE level in patients with various clinical forms of mastocytosis

Клиническая форма	Уровень общего IgE в пределах возрастной нормы, n (%)	Повышенный уровень общего IgE, n (%)
полиППКМ, $n=127$	99 (78,0)	28 (22,0)
моноППКМ, $n=43$	37 (86,0)	6 (14,0)
МК, $n=75$	60 (80,0)	15 (20,0)
ДКМ, $n=3$	1 (33,3)	2 (66,6)
Итого, $n=248$	197 (79,4)	51 (20,6)

Примечание. поли-/моноППКМ — полиморфный/мономорфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза; МК — мастоцитомы кожи; ДКМ — диффузный кожный мастоцитоз.

Note. поли-/моноППКМ — polymorphic/monomorphic type of patchy-rapular cutaneous mastocytosis; МК — skin mastocytoma; ДКМ — diffuse cutaneous mastocytosis.

берёзе была выявлена у 39 (26,5%) из них. Сенсibilизация только к респираторным аллергенам выявлена у 8% детей с кожным мастоцитозом без указания в анамнезе на аллергические высыпания.

Исследование сенсibilизации к яду осы показало отрицательный результат у 6 (2,4%) обследованных детей (у 2 — с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом, у 4 — с мастоцитомой кожи) с указанием в анамнезе на аллергические реакции и дебют мастоцитоза, развившиеся после укусов комаров и мошки. Измерение артериального давления в данных случаях не проводилось. Следует отметить, что все родители путали гиперергические кожные реакции на укусы двукрылых насекомых с риском развития анафилаксии на яды перепончатокрылых.

Нежелательные явления

Нежелательных реакций в ходе проведения медицинского исследования не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Нами проанализирована частота встречаемости аллергических заболеваний у 248 детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза. Выявлено, что каждый третий ребёнок с мастоцитозом (36,7%) имеет сопутствующую аллергическую патологию. У 68 (27,4%) обследованных детей были указания на наличие аллергических заболеваний у родственников. У детей с изолированной или множественными мастоцитомами процесс достоверно чаще сопровождался развитием аллергической патологии, чем у детей с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом ($\chi^2=45,46$; $p=0,001$). Показатели общего IgE превышали возрастную норму у 20,6%

обследованных детей. $slgE$ к пищевым и пыльцевым аллергенам были выявлены у 47,2% детей с аллергическими заболеваниями. Среди пациентов без жалоб на проявления пищевой аллергии и поллиноза бессимптомная низкая и умеренная сенсibilизация к какому-либо продукту растительного происхождения и берёзе была выявлена в 26,5% случаев, сенсibilизация только к респираторным аллергенам — у 8% детей с кожным мастоцитозом без указания в анамнезе на аллергические высыпания.

Обсуждение основного результата исследования

Современные эпидемиологические данные, несмотря на различия в заболеваемости и распространённости, демонстрируют рост числа случаев аллергических заболеваний и анафилаксии по всему миру. В настоящее время более 20% населения планеты страдает от одной или нескольких аллергических болезней [24].

В ходе нашего исследования продемонстрирована высокая частота сопутствующей аллергической патологии (36,7%) у детей с кожным мастоцитозом. У 10 (4,0%) детей одновременно было выявлено по два аллергических заболевания. Пациенты с изолированной или множественными мастоцитами достоверно чаще страдали развитием аллергической патологии, чем дети с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом ($\chi^2=45,46$; $p=0,001$). Мы предполагаем, что дети с клинически распространённым процессом — пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом — чаще получают антимадиаторную терапию и наблюдаются у разных специалистов, чем дети с мастоцитами. Существующее ошибочное мнение о быстром регрессе мастоцитом и их безобидности приводит к отсутствию должного ухода, наружной терапии и динамического наблюдения за больными.

Почти у каждого третьего ребёнка (27,4%) был отягощённый семейный аллергологический анамнез. У 50 (20,2%) детей были диагностированы атопический дерматит и аллергический ринит — наиболее распространённые в детской популяции аллергические заболевания. Атопический дерматит был установлен в 26 (10,5%) случаях, аллергический ринит — в 24 (9,7%). Частота встречаемости атопического дерматита у детей с мастоцитозом в нашем исследовании оказалась ниже, чем в общей детской популяции, но выше, чем в двух аналогичных исследованиях [13, 25]. По данным исследования испанского сообщества мастоцитоза (REMA), аллергические заболевания были выявлены у 44,7% детей с кожным мастоцитозом, атопический дерматит — у 6,4%, ринит — у 14,9% [13]. В нашем исследовании частота встречаемости аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с кожным мастоцитозом составила 12,1%, что совпадает с результатами международного исследования ISAAC (Международное исследование астмы и аллергического ринита у детей) и европейских учёных по изучению мастоцитоза [13, 25, 26].

У 47,2% детей с аллергическими заболеваниями при обследовании выявлены $slgE$. Полученные нами

показатели превышают результаты испанских исследований. Распространённость аллергических заболеваний с проявлениями и ассоциацией с $slgE$ у испанских детей с мастоцитозом составила 23,9% [13].

В нашем исследовании мы обнаружили отсутствие информативности показателя общего IgE . В то же время анализ пищевых аллергенов с определением $slgE$ крайне важен у пациентов с мастоцитозом и высоким уровнем сывороточной триптазы по причине риска развития анафилаксии. В нашем исследовании у каждого третьего ребёнка при обследовании выявлены $slgE$. Во всём мире наиболее распространёнными триггерами анафилаксии являются пищевые продукты (66%), в частности орехи, фрукты, молоко, морепродукты, яйца, лекарственные препараты (5%) и яды перепончатокрылых (19%) [27]. Имеется предположение, что фактором риска летальной анафилаксии является астма, в том числе в анамнезе [27]. Пациенты, страдающие диффузным мастоцитозом и мономорфным типом пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза, также входят в группу риска развития анафилаксии (см. табл. 5) [16]. Концентрация сывороточной триптазы у пациентов с данными клиническими формами заболевания, как правило, превышает возрастную норму [7]. Следовательно, формирование индивидуальных рекомендаций дерматолога и аллерголога-иммунолога по профилактике анафилаксии чрезвычайно важно у детей с мастоцитозом и аллергическими заболеваниями.

Ограничения исследования

Мастоцитоз является редким заболеванием. Формирование выборки для проведения исследования требует большого количества времени. Существует вероятность ненадёжного воспроизведения матерями информации из прошлого, что может повлиять на оценку анамнестических данных. Ограничением настоящего исследования является отсутствие данных о питании пациентов (в частности, о содержании в диете продуктов-гистаминолибераторов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации данное исследование впервые продемонстрировало высокую частоту развития аллергических заболеваний у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза (36,7% случаев). Результаты исследования показали, что междисциплинарному наблюдению и обследованию должны подлежать все клинические формы мастоцитоза у детей, в том числе изолированные и множественные мастоцитомы кожи. Аллергоспецифическое обследование необходимо для дифференциального диагноза между истинными проявлениями IgE -опосредованной аллергии и медиаторными симптомами.

Своевременная диагностика коморбидных аллергических заболеваний даёт возможность разработки индивидуальной терапевтической тактики и профилактики осложнений и анафилаксии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.И. Касихина — обследование и наблюдение пациентов, обзор литературы, написание текста, анализ данных; Н.Н. Потекаев — написание текста и редактирование статьи; А. Окенаева — обследование и наблюдение пациентов, обзор литературы; К.Е. Маркович — написание текста; М.Н. Острецова — сбор и анализ литературных источников; О.В. Жукова — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.I. Kasikhina — examination and observation of patients, literature review, text writing, data analysis; N.N. Potekaevev — writing and editing the article; A. Okenaevev — examination and observation of patients, literature review; K.E. Markovich — text writing; M.N. Ostretsova — collection and analysis of literary sources; O.V. Zhukova — article editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Castells M., Metcalfe D.D., Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations // *Am J Clin Dermatol.* 2011. Vol. 12, N 4. P. 259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
- Valent P., Hartmann K., Schwaab J., et al. Personalized management strategies in mast cell disorders: ECNM-AIM user's guide for daily clinical practice // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. Vol. 8, N 10. P. 1999–2012.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.007
- Theoharides T.C., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders // *New Engl J Med.* 2015, Vol. 373, N 2. P. 163–172. doi: 10.1056/NEJMra1409760
- Olivera A., Beaven M.A., Metcalfe D.D. Mast cells signal their importance in health and disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2018, Vol. 142, N 2. P. 381–393. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.034
- Matito A., Alvarez-Twose I., Morgado J.M., et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014. Vol. 14, N 8. P. 450. doi: 10.1007/s11882-014-0450-8
- Brockow K., Plata-Nazar K., Lange M., et al. Mediator-Related symptoms and anaphylaxis in children with mastocytosis // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 5, N 22. P. 2684. doi: 10.3390/ijms22052684
- Касихина Е.И., Потекаев Н.Н., Кочетков М.А., и др. Мастоцитоз: ретроспективный анализ пятнисто-папулезной кожной формы // *Медицинский совет.* 2023. Т. 17, N 6. P. 180–185. doi: 10.21518/ms2022-005
- Méni C., Bruneau J., Geogin-Lavialle S., et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases // *Brit J Dermatol.* 2015. Vol. 172, N 3. P. 642–651. doi: 10.1111/bjd.13567
- Barnes M., Van L., DeLong L., Lawley L.P. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis // *Pediatric Dermatol.* 2014. Vol. 31, N 3. P. 271–275. doi: 10.1111/pde.12291
- Heinze A., Kuemmet T.J., Chiu Y.E., Galbraith S.S. Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa // *Pediatric Dermatol.* 2017. Vol. 34, N 2. P. 144–149. doi: 10.1111/pde.13066
- Romantowski J., Górská A., Niedoszytko M., et al. A Challenge for allergologist: Application of allergy diagnostic methods in mast cell disorders // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 3, N 22. P. 1454. doi: 10.3390/ijms22031454
- Valent P., Akin C., Gleixner K.V., et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 12. P. 2976. doi: 10.3390/ijms20122976
- De Olano D.G., Caballer B.H., Lopez R.N., et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) // *Clin Exp Allergy.* 2007. Vol. 10, N 37. P. 1547–1555. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x
- Brockow K., Akin C., Huber M., Metcalfe D.D. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: Relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology // *Am J Clin Dermatol.* 2003. Vol. 48, N 4. P. 508–516. doi: 10.1067/mjd.2003.98
- Müller U., Helbling A., Hunziker T., et al. Mastocytosis and atopy: A study of 33 patients with urticaria pigmentosa // *Allergy.* 1990. Vol. 45, N 8. P. 597–603. doi: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00945.x
- González-de-Olano D., Álvarez-Twose I. Insights in anaphylaxis and clonal mast cell disorders // *Front Immunol.* 2017. N 8. P. 792. doi: 10.3389/fimmu.2017.00792
- Dollner R., Taraldsrud E., Iversen K., et al. Non-allergic, mastocytosis-associated rhinitis // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 406–412. doi: 10.1111/cea.12053
- Jennings S., Russell N., Jennings B., et al. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: Patient experiences and perceptions // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2, N 1. P. 70–76. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.004
- Jarkvist J., Brockow K., Gülen T. Low frequency of IgE-mediated food hypersensitivity in mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 9. P. 3093–3101. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.044

20. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults // *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, N 1. P. 185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
21. Lange M., Niedoszytko M., Renke J., et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases // *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2013. Vol. 27, N 1. P. 97–102. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x
22. Shaffer H.C., Parsons D.J., Peden D.B., Morrell D. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: Case report and literature review // *J Am Academy Dermatol*. 2006. Vol. 54, N 5, Suppl. P. 210–213. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.012
23. Westwood M., Ramaekers B., Lang S., et al. ImmunoCAP ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage

- allergic disease: A systematic review and cost analysis // *Health Technol Assess*. 2016. Vol. 20, N 67. P. 1–178. doi: 10.3310/hta20670
24. Tontini C., Bulfone-Paus S. Novel approaches in the inhibition of IgE-induced mast cell reactivity in food allergy // *Front Immunol*. 2021. N 12. P. 613461. doi: 10.3389/fimmu.2021.613461
25. Müller U., Helbling A., Hunziker T., et al. Mastocytosis and atopy: A study of 33 patients with urticaria pigmentosa // *Allergy*. 1990. Vol. 45, N 4. P. 597–603. doi: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00945.x
26. Singh S., Sharma B.B., Salvi S., et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: Prevalence and associated factors in children // *Clin Respirat J*. 2018. Vol. 12, N 2. P. 547–556. doi: 10.1111/crj.12561
27. Tarczoń I., Cichocka-Jarosz E., Knapp A., Kwinta P. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population // *Postepy Dermatol Alergol*. 2022. Vol. 1, N 39. P. 13–19. doi: 10.5114/ada.2021.103327

REFERENCES

1. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: Practical recommendations. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(4):259–270. doi: 10.2165/11588890-000000000-00000
2. Valent P, Hartmann K, Schwaab J, et al. Personalized management strategies in mast cell disorders: ECNM-AIM user's guide for daily clinical practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):1999–2012.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.007
3. Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *New Engl J Med*. 2015;373 (2):163–172. doi: 10.1056/NEJMra1409760
4. Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):381–393. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.034
5. Matito A, Alvarez-Twose I, Morgado JM, et al. Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(8):450. doi: 10.1007/s11882-014-0450-8
6. Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, et al. mediator-related symptoms and anaphylaxis in children with mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2684. doi: 10.3390/ijms22052684
7. Kasikhina EI, Potekaev NN, Kochetkov MA, et al. Mastocytosis: Retrospective analysis of maculopapular cutaneous form. *Meditinskij sovet*. 2023;17(6):180–185. (In Russ). doi: 10.21518/ms2022-005
8. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Brit J Dermatol*. 2015;172(3):642–651. doi: 10.1111/bjd.13567
9. Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatric Dermatol*. 2014;31(3):271–275. doi: 10.1111/pde.12291
10. Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, Galbraith SS. Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(2):144–149. doi: 10.1111/pde.13066
11. Romantowski J, Górska A, Niedoszytko M, et al. A Challenge for allergologist: Application of allergy diagnostic methods in mast cell disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1454. doi: 10.3390/ijms22031454
12. Valent P, Akin C, Gleixner KV, et al. Multidisciplinary challenges in mastocytosis and how to address with personalized medicine approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2976. doi: 10.3390/ijms20122976
13. De Olano DG, Caballer BH, Lopez RN, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: A study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1547–1555. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x
14. Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: Relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology. *Am J Clin Dermatol*. 2003;48(4):508–516. doi: 10.1067/mjd.2003.98
15. Müller U, Helbling A, Hunziker T, et al. Mastocytosis and atopy: A study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy*. 1990;45(8):597–603. doi: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00945.x
16. González-de-Olano D, Álvarez-Twose I. Insights in anaphylaxis and clonal mast cell disorders. *Front Immunol*. 2017;(8):792. doi: 10.3389/fimmu.2017.00792
17. Dollner R, Taraldsrud E, Iversen K, et al. Non-allergic, mastocytosis-associated rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):406–412. doi: 10.1111/cea.12053
18. Jennings S, Russell N, Jennings B, et al. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: Patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):70–76. doi: 10.1016/j.jaip.2013.09.004
19. Jarkvist J, Brockow K, Gülen T. Low frequency of IgE-mediated food hypersensitivity in mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3093–3101. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.044
20. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
21. Lange M, Niedoszytko M, Renke J, et al. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: A review of 101 cases. *J Eur Academy Dermatol Venereol*. 2013;27(1):97–102. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04365.x
22. Shaffer HC, Parsons DJ, Peden DB, Morrell D. Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient: Case report and literature review. *J Am Academy Dermatol*. 2006;54(5, Suppl):210–213. doi: 10.1016/j.jaad.2005.06.012
23. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. ImmunoCAP ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: A systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(67):1–178. doi: 10.3310/hta20670
24. Tontini C, Bulfone-Paus S. Novel approaches in the inhibition of IgE-induced mast cell reactivity in food allergy. *Front Immunol*.

2021;(12):613461. doi: 10.3389/fimmu.2021.613461

25. Müller U, Helbling A, Hunziker T, et al. Mastocytosis and atopy: A study of 33 patients with urticaria pigmentosa. *Allergy*. 1990;45(8):597–603. doi: 10.1111/j.1398-9995.1990.tb00945.x

26. Singh S, Sharma BB, Salvi S, et al. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, and eczema: Prevalence and associated factors in

children. *Clin Respirat J*. 2018;12(2):547–556. doi: 10.1111/crj.12561

27. Tarczoń I, Cichocka-Jarosz E, Knapp A, Kwinta P. The 2020 update on anaphylaxis in paediatric population. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(1):13–19. doi: 10.5114/ada.2021.103327

ОБ АВТОРАХ

* **Касихина Елена Игоревна**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 17;
ORCID: 0000-0002-0767-8821;
eLibrary SPIN: 2244-5426;
e-mail: kasprof@bk.ru

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-9578-5490;
eLibrary SPIN: 8862-5688;
e-mail: klinderma@mail.ru

Острецова Мария Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3386-1467;
eLibrary SPIN: 5767-7621;
e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-5723-6573;
eLibrary SPIN: 8584-7564;
e-mail: klinderma@inbox.ru

Окенаева Айжан;
ORCID: 0000-0002-8094-0128;
eLibrary SPIN: 9116-2940;
e-mail: okenaeva61@mail.ru

Маркович Ксения Ильинична;
ORCID: 0009-0006-1396-2278;
e-mail: ksenia-markovich@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Elena I. Kasikhina**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 17 Leninsky prospekt, 119071 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-0767-8821;
eLibrary SPIN: 2244-5426;
e-mail: kasprof@bk.ru

Nikolay N. Potekaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-9578-5490;
eLibrary SPIN: 8862-5688;
e-mail: klinderma@mail.ru

Maria N. Ostretsova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-3386-1467;
eLibrary SPIN: 5767-7621;
e-mail: ostretsova-mn@rudn.ru

Olga V. Zhukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-5723-6573;
eLibrary SPIN: 8584-7564;
e-mail: klinderma@inbox.ru

Aizhan Okenaeva;
ORCID: 0000-0002-8094-0128;
eLibrary SPIN: 9116-2940;
e-mail: okenaeva61@mail.ru

Ksenia I. Markovich;
ORCID: 0009-0006-1396-2278;
e-mail: ksenia-markovich@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author