

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16963>

Анализ уровней триптазы у детей с кожным мастоцитозом: проспективное исследование

Н.Н. Потекаев^{1, 2}, Е.И. Касихина^{1, 3}, О.В. Жукова^{1, 3}, М.Н. Острцова³, А.Я. Нада³¹ Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Уровень триптазы в сыворотке крови используется в качестве диагностического маркера при мастоцитозе и считается показателем медиаторной нагрузки клональных тучных клеток.

Цель исследования — провести анализ уровней триптазы у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование за период 2022–2024 годов. Анализировали результаты обследования детей ($n=202$) в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с диагнозом «кожный мастоцитоз», находившихся на амбулаторном лечении в ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии». Уровни триптазы в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Медианный базальный уровень триптазы для всей группы ($n=202$) составил 5,09 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). У 17,3% пациентов выявлено превышение значений сывороточной триптазы выше 11,0 мкг/л, у 7,4% — выше 20,0 мкг/л. Среднее значение уровня фермента в контрольной группе составило 2,55 мкг/л. Выявлены достоверные различия концентрации триптазы в группах пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и контроля ($p=0,05$). Медианное значение уровня триптазы у детей с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом составило 8,7 мкг/л. Наиболее выраженные различия отмечались между показателями фермента у детей с мономорфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза и в контрольной группе ($p=0,01$). При анализе уровней триптазы в зависимости от пола и клинического типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза более высокие значения фермента определены у детей и подростков с мономорфным типом.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, какая концентрация триптазы у детей является индикатором активации тучных клеток и первичных заболеваний тучных клеток. Наконец, детальное понимание уровней триптазы у детей может способствовать разработке новых специфических терапевтических подходов к ведению различных клинических форм кожного мастоцитоза.

Ключевые слова: триптаза; мастоцитоз; пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз; мастоцитомы; дети.

Как цитировать:

Потекаев Н.Н., Касихина Е.И., Жукова О.В., Острцова М.Н., Нада А.Я. Анализ уровней триптазы у детей с кожным мастоцитозом: проспективное исследование // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 3. С. 337–347. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16963>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16963>

Tryptase levels in children with cutaneous mastocytosis: a prospective study

Nikolay N. Potekaev^{1, 2}, Elena I. Kasikhina^{1, 3}, Olga V. Zhukova^{1, 3}, Maria N. Ostretsova³, Ahmed Yasser Nada³

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

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Serum tryptase levels are used as a diagnostic marker in mastocytosis and are considered an indicator of clonal mast cell load.

AIM: To analyze tryptase levels in children with different clinical types of cutaneous mastocytosis.

MATERIALS AND METHODS: A single-center prospective study was conducted for the period 2022–2024. The results of examination of 202 children aged from 6 months to 17 years with a diagnosis of cutaneous mastocytosis, who were undergoing outpatient treatment at the Moscow scientific and practical Center of dermatovenereology and cosmetology, were analyzed. Serum tryptase levels were determined by enzyme immunoassay.

RESULTS: The median basal tryptase level for the entire group ($n=202$) was 5.09 $\mu\text{g/L}$ (range 1.3–57.0 $\mu\text{g/L}$). Serum tryptase values exceeding 11.0 $\mu\text{g/L}$ were detected in 17.3% of patients, and 20.0 $\mu\text{g/L}$ in 7.4%. The mean enzyme level in the control group was 2.55 $\mu\text{g/L}$. There were significant differences in tryptase concentrations between the maculopapular cutaneous mastocytosis and control groups ($p=0.05$). The median tryptase level in children with maculopapular cutaneous mastocytosis was 8.7 $\mu\text{g/L}$. The most pronounced differences were observed between the enzyme levels in children with the monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis and in the control group ($p=0.01$). Analysis of tryptase levels depending on gender and clinical type of maculopapular cutaneous mastocytosis showed that children and adolescents with the monomorphic type of maculopapular cutaneous mastocytosis had higher enzyme levels.

CONCLUSION: Further studies are needed to determine which tryptase levels in children are indicative of mast cell activation and primary mast cell diseases. A detailed understanding of tryptase levels in children may facilitate the development of new specific therapeutic approaches to the management of various clinical forms of cutaneous mastocytosis.

Keywords: tryptase; mastocytosis; maculopapular cutaneous mastocytosis; mastocytoma; children.

To cite this article:

Potekaev NN, Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, Nada AY. Tryptase levels in children with cutaneous mastocytosis: a prospective study. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(3):337–347. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16963>

ОБОСНОВАНИЕ

Тучные клетки представляют собой многофункциональные иммунные клетки костномозгового происхождения. Экспрессируя широкий спектр рецепторов и высвобождая при дегрануляции медиаторы, они играют ключевую роль в реакциях врождённого и приобретённого иммунитета [1]. К основным компонентам секреторных гранул тучных клеток относят в том числе специфичные для них протеазы — химазу, триптазу и карбоксипептидазу. Триптаза тучных клеток представляет собой нейтральную сериновую протеазу с молекулярной массой 134 кДа [2]. Количество триптазы в одной тучной клетке составляет 10–35 пг [3]. Фермент состоит из четырёх нековалентно связанных субъединиц, каждая из которых имеет один активный каталитический центр. Разрушение тетрамера на мономеры вызывает инактивацию триптазы. Триптазы получили своё название из-за их трипсиноподобной субстратной специфичности. В организме человека экспрессируются два вида триптаз — α -триптаза и β -триптаза. Альфа-триптаза — основная циркулирующая изоформа. Бета-триптаза, предположительно, является предварительно сформированным и хранящимся в секреторных гранулах основным компонентом протеаз, высвобождающимся при дегрануляции [4].

Нормальные референсные значения триптазы в сыворотке крови у здоровых взрослых достаточно стабильны и варьируют в диапазоне от 1 до 15 мкг/л, составляя в среднем около 5 мкг/л [5, 6].

Основным показанием для измерения концентрации триптазы являются диагностика состояний, связанных с системной активацией тучных клеток (например, во время анафилаксии или эпизодов синдрома активации тучных клеток), и наследственной альфа-триптаземии (hereditary alpha tryptasemia, $\text{H}\alpha\text{T}$). Наследственная альфа-триптаземия — аутомно-доминантное заболевание, при котором определяется повышенное число копий альфа-кодирующего (≥ 2) гена *TPSAB1* [7]. Превышение базового уровня сывороточной триптазы, который в настоящее время клинически определяется как 11,4 мкг/л [8, 9], характерно для мастоцитоза, гиперэозинофильного синдрома, миелоидных новообразований, хронической болезни почек,

эозинофильного эзофагита и ревматоидного артрита [10]. Предполагается, что $\text{H}\alpha\text{T}$ может являться наиболее распространённой причиной повышенного базального уровня сывороточной триптазы в общей популяции, но в большинстве ассоциативных исследований оценки частоты данного заболевания не проводилось [8, 10].

Показатели триптазы, стойко превышающие уровень 20 нг/мл (мкг/л) при отсутствии системных аллергических реакций, являются второстепенным диагностическим критерием системного мастоцитоза. Так, индолентный системный мастоцитоз без поражения кожи часто наблюдается у пациентов с системными аллергическими реакциями на яд перепончатокрылых и сопровождается повышением базального уровня триптазы в сыворотке крови [11].

Следует отметить, что диагностический алгоритм при повышении значения триптазы выше 20 мкг/л у взрослых имеет чёткую структуру поиска/исключения системного мастоцитоза. В детской практике определение уровня триптазы не включено в диагностику кожного мастоцитоза [11]. Клиническая оценка степени тяжести кожного мастоцитоза и сопоставление её с результатами лабораторного исследования у детей Российской Федерации производятся на основании показателя верхней границы нормального значения триптазы, составляющего 11,0 мкг/л. При интерпретации результатов анализа и в рекомендациях по ведению детей с кожным мастоцитозом не учитываются данные зарубежных исследований по изучению базового уровня триптазы в различных возрастных группах (табл. 1) [12–15]. Примечательно, что концентрация триптазы в сыворотке крови у здоровых детей, определённая во всех перечисленных в табл. 1 исследованиях, была ниже, чем у взрослых [16–18].

Анализ значений триптазы в разных возрастных группах показал, что риск тяжёлой анафилаксии у пациентов с патологией тучных клеток ассоциирован с уровнями триптазы выше 8 мкг/л [8, 19]. Высокий уровень базальной сывороточной триптазы в сочетании с распространёнными высыпаниями на коже у детей с мастоцитозом коррелировал с возможностью развития серьёзных симптомов активации тучных клеток [20]. Уровни триптазы были достоверным предиктором анафилактических событий

Таблица 1. Результаты исследований базового уровня сывороточной триптазы в детской популяции

Table 1. Results from baseline serum tryptase studies in children

Авторы	Уровень триптазы в возрастных группах, мкг/л	Число обследованных детей, n
Belhocine и соавт., 2011 [15]	0–3 мес — 6,12	242
	6 мес – 18 лет — 3,85	
Yavuz и соавт., 2013 [16]	3 года – 17 лет — 2,91	55
Sahiner и соавт., 2018 [17]	0–1 год — 4,67	113
Sznurkowska и соавт., 2014 [18]	3 мес – 18 лет — 2,8 \pm 2,2	131
Slot и соавт., 2022 [8]	0–9 лет — 3,92	186
	10–19 лет — 3,33	279

у детей в ретроспективном исследовании, включившем 102 ребёнка с кожным мастоцитозом [21]. Следовательно, контроль значений триптазы у детей, страдающих кожным мастоцитозом, необходим для грамотного междисциплинарного взаимодействия в рамках диспансерного наблюдения данных пациентов.

Цель исследования — анализ показателей уровней триптазы у детей с разными клиническими формами кожного мастоцитоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное сплошное исследование за период с 2022 по 2024 год с применением лабораторного, статистического, аналитического методов исследования, текущего наблюдения и кабинетного исследования.

Классификация различных клинических типов кожного мастоцитоза проведена в соответствии с актуальной классификацией Всемирной организации здравоохранения [22, 23].

Критерии соответствия

Критерии включения: дети мужского и женского пола в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно с клиническими формами кожного мастоцитоза; письменное информированное согласие пациента/родителя пациента на проведение лабораторного исследования.

Контрольная группа сформирована из 20 детей без кожного мастоцитоза и отягощённого аллергического анамнеза.

Критерии исключения: отказ родителей от исследования; постоянный приём глюкокортикоидов системного действия и/или антигистаминных препаратов.

Условия проведения

В исследование включали данные детей, находившихся на амбулаторном лечении и наблюдении в ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» в период с апреля 2022 по май 2024 года.

Лабораторные исследования выполнены на базе ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии».

Описание медицинского вмешательства

Клиническое обследование включало сбор анамнеза и физикальное обследование участников исследования. В сомнительных случаях проводилось гистологическое исследование биоптата кожи в области высыпаний.

Все пациенты были проконсультированы специалистом аллергологом-иммунологом ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии».

Взятие венозной крови проводилось в течение дня, но не ранее чем через 3 часа после приёма пищи,

или утром натощак. Концентрацию триптазы в крови определяли методом иммунофлюоресценции на трёхмерной пористой твёрдой фазе (технология ImmunoCAP, Pharmacia Diagnostics AB, Швеция).

Основной исход исследования

У детей с разными клиническими формами и типами кожного мастоцитоза анализировали исходные значения концентрации триптазы в сыворотке крови после подтверждения диагноза кожного мастоцитоза и до назначения системной и наружной терапии.

Дополнительные исходы исследования

Проведён анализ показателей триптазы у детей с мастоцитозами кожи в зависимости от размеров высыпаний (более 2 см и менее 1 см).

Этическая экспертиза

Проведение исследования согласовано с локальным комитетом по этике при ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол № 58 от 31.03.2022).

Статистический анализ

Необходимый размер выборки исследования не рассчитывали ввиду редкости патологии.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (Статтех, Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах детей с кожным мастоцитозом, а также распределение пациентов по диапазонам значений сывороточной триптазы. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для сравнения двух выборок пациентов с разными клиническими формами и типами кожного мастоцитоза с ненормальным распределением значений триптазы применяли непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены данные 202 пациентов, из них 116 (57,4%) мальчиков и 86 (42,6%) девочек, в возрасте от 6 месяцев до 17 лет включительно с разными клиническими формами кожного мастоцитоза. Структура пациентов согласно клиническим формам и типам кожного мастоцитоза отражена в табл. 2. Пациенты с мастоцитомой

Таблица 2. Распределение пациентов по клиническим формам и типам кожного мастоцитоза и уровням триптазы в сыворотке периферической крови**Table 2.** Distribution of patients according to clinical types of cutaneous mastocytosis and peripheral blood serum tryptase levels

Клиническая форма / тип кожного мастоцитоза	Диапазоны уровней сывороточной триптазы, мкг/л			Итого, n (%)
	0–11,0	11,0–19,9	20,0–60,0	
<i>Пятнисто-папулёзный кожный мастоцитоз</i>				
Полиморфный	51	16	7	77 (38,1)
Мономорфный	29	9	5	43 (21,3)
<i>Мастоцитоза кожи</i>				
Множественные и >2 см	39	7	1	47 (23,3)
<1 см	29	1	-	30 (14,8)
Диффузный кожный мастоцитоз	1	2	2	5 (2,5)
Итого, n (%)	152 (75,3)	35 (17,3)	15 (7,4)	202 (100,0)

кожи были распределены на две группы по числу элементов и размеру высыпаний. К первой группе (большие мастоцитомы) были отнесены 47 детей с множественными мастоцитомы кожи (не более трёх элементов) и/или размером более 2 см. Вторая группа (малые мастоцитомы) включала 30 детей с изолированной (солитарной) мастоцитомой кожи диаметром менее 1 см.

Основные результаты исследования

Медианный базальный уровень триптазы для всей группы ($n=202$) составил 5,09 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). У 35 (17,3%) пациентов выявлено превышение значений сывороточной триптазы более 11,0 мкг/л, у 15 (7,4%) — более 20,0 мкг/л (см. табл. 2).

Показатели концентрации фермента в контрольной группе не выходили за пределы верхнего нормального значения 11,0 мкг/л [9]. Медианный уровень фермента в контрольной группе составил 2,55 мкг/л (диапазон 0,8–4,57 мкг/л). Показатель моды (Mo) — 2,1 мкг/л. На рис. 1 представлена сравнительная характеристика значений триптазы у пациентов с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом и детей контрольной группы.

При сопоставлении содержания триптазы в сыворотке крови пациентов всех исследуемых групп выявлены достоверные различия концентрации фермента между группами пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза (мономорфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза, моноППКМ; полиморфный тип пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза, полиППКМ) и контрольной группой ($p=0,05$). Медианный уровень триптазы у всех детей с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом без деления на подтипы составил 8,7 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). Наиболее выраженные различия отмечались между показателями уровня фермента у детей с моноППКМ — Me 10,9 (диапазон 2,84–46,3 мкг/л) и в контрольной группе ($p=0,01$). Значения Me 6,1 (диапазон 1,3–57,0 мкг/л) у детей с полиППКМ также были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p=0,05$).

Анализ уровней триптазы у пациентов с моноППКМ имеет важное значение для дальнейшего прогнозирования течения заболевания, поскольку именно этот клинический вариант может трансформироваться в индолентный системный мастоцитоз [11, 21]. Распределение числа обследованных детей с разными типами пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза в зависимости от пола отражено в табл. 3.

На рис. 2 отражены уровни триптазы у 65 мальчиков и 55 девочек без разделения по типам пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза. Различия в исследуемых выборках недостоверны ($p=0,995$). Уровни триптазы у половины обследованных пациентов мужского пола находились в пределах 6,25–10,23 мкг/л при Me 4,93 мкг/л и амплитуде ряда 2,00–46,10 мкг/л. Уровни триптазы

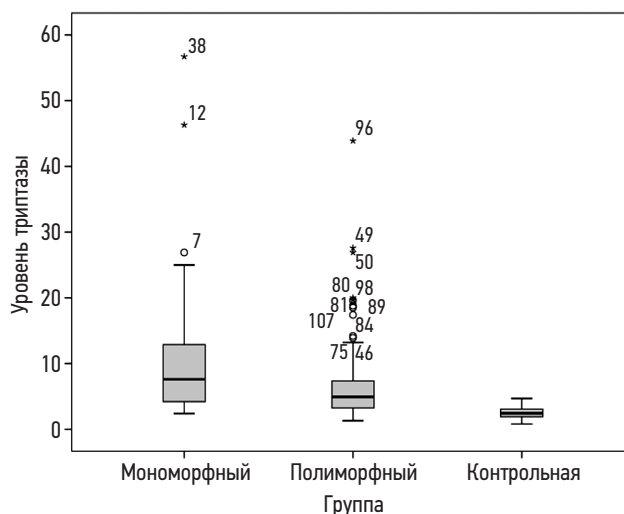
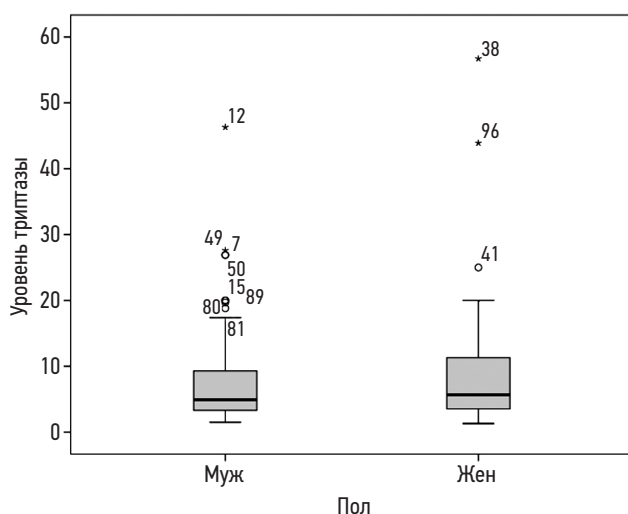
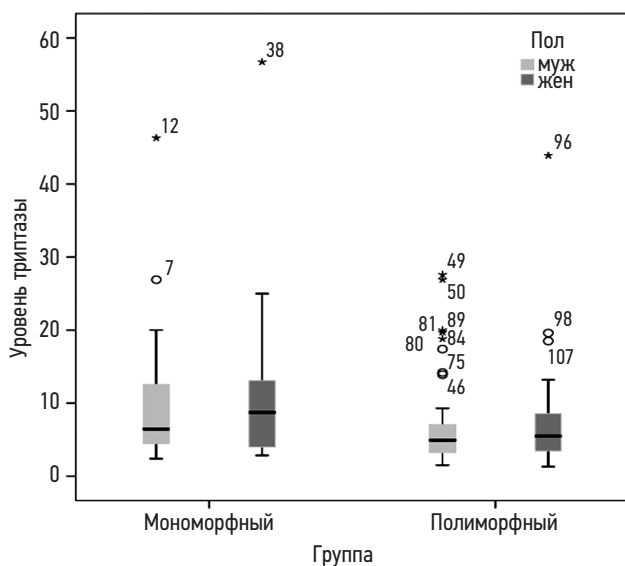
**Рис. 1.** Сравнение уровня триптазы в сыворотке периферической крови (мкг/л) у пациентов с поли- и мономорфным типом пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза и детей контрольной группы.**Fig. 1.** Peripheral blood serum tryptase levels (mkg/L) in patients with poly-/mono maculopapular cutaneous mastocytosis and in the control group.

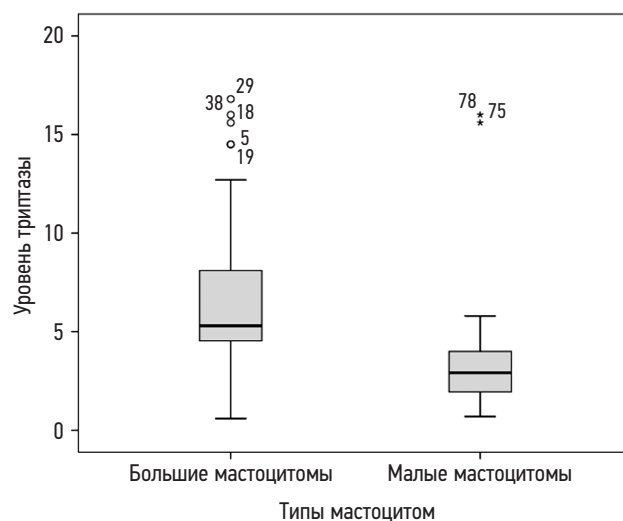
Таблица 3. Распределение пациентов с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом по полу**Table 3.** Distribution of patients with maculopapular cutaneous mastocytosis by gender

Клинический тип	Пол		Итого, <i>n</i>
	Мужской	Женский	
Мономорфный	18	25	43
Полиморфный	47	30	77
Всего	65	55	120

**Рис. 2.** Сравнительные показатели уровней триптазы в сыворотке периферической крови (мкг/л) у мальчиков (*n*=65) и девочек (*n*=55) с пятнисто-папулезным кожным мастоцитозом.**Fig. 2.** Tryptase levels in peripheral blood serum (mkg/L) in boys (*n*=65) and girls (*n*=55) with maculopapular cutaneous mastocytosis.**Рис. 3.** Сравнение уровней триптазы в сыворотке крови (мкг/л) в группах пациентов с моно- и полиморфным типом пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза в зависимости от пола.**Fig. 3.** Comparison of serum tryptase levels (mkg/L) in patients with monomorphic and polymorphic types of maculopapular cutaneous mastocytosis depending on gender.

у половины обследованных пациентов женского пола находились в пределах 6,53–11,82 мкг/л при Ме 5,66 мкг/л и амплитуде ряда 1,00–57,00 мкг/л (см. рис. 2). В то же время при анализе уровней триптазы в зависимости от пола и клинического типа пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза у детей и подростков с мономорфным типом были определены более высокие значения фермента (рис. 3). Критическое значение критерия Колмогорова–Смирнова для независимых выборок $\lambda_{0,05}$ составило 1,32, эмпирическое — 1,83. Таким образом, $\lambda=1,83>1,32$, следовательно, нулевая гипотеза («уровни триптазы являются одинаковыми в исследуемых выборках») была отклонена, и рассматриваемые группы детей (моноППКМ и полиППКМ) достоверно отличались друг от друга ($p=0,038$).

В последние годы регистрируется рост числа детей с мастоцитомой кожи с выраженными клиническими проявлениями симптомов дегрануляции тучных клеток (образование пузырей, крапивница, флашинг-реакции, диарея) [24]. Это обстоятельство явилось причиной анализа уровней триптазы в зависимости от числа и размеров высыпаний (рис. 4). У пациентов с большими мастоцитоматами анализ уровней триптазы продемонстрировал значения Ме 8,4 мкг/л [4,6; 14,5], с малыми

**Рис. 4.** Сравнение уровня триптазы в сыворотке крови (мкг/л) у пациентов с мастоцитоматами.**Fig. 4.** Comparison of serum tryptase levels (mkg/L) in patients with mastocytomas.

мастоцитомами — M_e 3,8 мкг/л [1,9; 4,2]. Эмпирическое значение критерия Колмогорова–Смирнова (λ) превысило критическое и составило $\lambda > \lambda_{0,05}$ ($2,56 > 1,84$), следовательно, нулевая гипотеза («распределение значений фермента является одинаковым в исследуемых выборках») была отклонена. Значения триптазы у больных с множественными и большими (более 2 см в диаметре) мастоцитомами достоверно отличались от таковых в группе детей с малыми мастоцитомами ($p=0,05$). При сравнении показателей триптазы у детей с малыми мастоцитомами и в контрольной группе различий не выявлено ($p=1,697$).

Значения уровней триптазы у грудных детей с самой редкой и тяжёлой формой кожного мастоцитоза — диффузным кожным мастоцитозом — также определяли при их первом обращении в клинику (табл. 4). Среднее значение фермента составило 19,3 мкг/л. В процессе динамического наблюдения у двух пациентов в течение первых трёх лет отмечался постепенный рост показателей фермента, у остальных — снижение. В этой группе детей отмечается самый высокий риск развития анафилаксии [19–21]. Так, неоднократные эпизоды анафилаксии были зарегистрированы у 2 из 5 наблюдаемых нами детей (см. табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У 75,3% детей уровни триптазы не превышали лабораторной нормы 11,0 мкг/л. У 17,3% пациентов выявлено превышение значений сывороточной триптазы выше 11,0 мкг/л, у 7,4% — выше 20,0 мкг/л.

Медианный базальный уровень триптазы для всей группы ($n=202$) составил 5,09 мкг/л (диапазон 1,3–57,0 мкг/л). Выявлены достоверные различия между значением триптазы у детей с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом без деления на типы (M_e 8,7 мкг/л [диапазон 1,3–57,0 мкг/л]) и в контрольной группе (M_e 2,55 мкг/л [диапазон 0,8–4,57 мкг/л]). Наиболее выраженные различия отмечались между показателями уровня фермента у детей с моноППКМ (M_e 10,9 мкг/л) и в контрольной группе ($p=0,01$). При анализе уровней триптазы в зависимости от пола и клинического подтипа пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза у детей и подростков с мономорфным

типом также были определены более высокие значения фермента. Среднее значение фермента в группе диффузного кожного мастоцитоза составило 19,3 мкг/л.

Резюме дополнительного результата исследования

У пациентов с большими мастоцитомами уровни триптазы достоверно отличались от значений у детей с малыми мастоцитомами: M_e 8,4 мкг/л [4,6; 14,5] против M_e 3,8 мкг/л [1,9; 4,2] соответственно.

Обсуждение основного результата исследования

Триптаза является одним из многофункциональных медиаторов тучных клеток. Благодаря клиническим исследованиям было продемонстрировано, что триптаза играет роль в канцерогенезе, патогенезе аллергических, сердечно-сосудистых, респираторных, нервных и кожных заболеваний [3, 5, 25]. Сывороточная триптаза является важным биомаркером в диагностике заболеваний тучных клеток [2, 6, 25].

Физиологические уровни базальной сывороточной триптазы могут различаться у здоровых людей в зависимости от количества тучных клеток, скорости базальной секреции, количества копий гена *TPSAB1*, кодирующего альфа-триптазу, и функции почек [8, 26]. В 2022 году Консенсус экспертов Европейской сети компетенций по мастоцитозу (European Competence Network on Mastocytosis, ECNM) и Американской инициативной группы по заболеваниям тучных клеток (American Initiative for Mast Cell Diseases, AIM) определили нормальные значения базового уровня триптазы у взрослых в диапазоне от 1 до 15 мкг/мл [26]. В детской практике дискуссия по интерпретации значений триптазы при мастоцитозе остаётся открытой. Это связано с неоднородностью клинических проявлений при кожном мастоцитозе и яркими проявлениями системных симптомов дегрануляции тучных клеток при значениях фермента ниже 11,0 мкг/л [20, 21, 25].

По данным нашего исследования, среднее базальное значение триптазы в контрольной группе составило 2,55 мкг/л, что совпадает с результатами европейских исследований [15–18]. Значения триптазы в контрольной группе и группах с разными клиническими формами

Таблица 4. Исходные показатели триптазы в сыворотке крови и данные об эпизодах анафилаксии у грудных детей с кожным мастоцитозом

Table 4. Baseline serum tryptase levels and anaphylaxis episodes in infants with cutaneous mastocytosis

Показатель	Пациент				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
Возраст первичного обращения, мес	2	4	2	3	6
Значение триптазы, мкг/л	14,3	8,11	13,9	20,4	39,9
Эпизоды анафилаксии в анамнезе	+	-	-	-	+

мастоцитоза в нашем исследовании достоверно отличались, что подчёркивает необходимость определения уровней триптазы при всех формах мастоцитоза, включая мастоцитому кожи. Наши результаты согласуются с данными единственного европейского исследования (Испания, 2012), в котором проанализированы уровни триптазы у 111 детей с кожным мастоцитозом [20]. Базальный уровень триптазы у испанских пациентов с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом составил 5,1 мкг/л, с диффузным кожным мастоцитозом — 45,5 мкг/л. Авторы подчеркнули, что превышение уровня триптазы выше 6,0 мкг/л требует обязательного назначения антимадиаторной терапии и тщательного наблюдения за пациентами. Испанские авторы указали также, что 12 из 111 детей, страдающих мастоцитозом, потребовалась госпитализация из-за тяжёлых, опасных для жизни симптомов активации тучных клеток [20]. Результаты данного исследования продемонстрировали, что риск анафилактических реакций выше у пациентов с повышенным уровнем триптазы в сыворотке и обширным поражением кожи с эпизодами образования пузырей [20]. Нами продемонстрированы медианные уровни фермента, которые характерны для всей исследуемой группы и каждой клинической формы кожного мастоцитоза у детей в отдельности. Мы предполагаем, что значение 5,0 мкг/л является значимым для тщательного наблюдения за детьми с кожным мастоцитозом.

Ранее мы выявили, что развитие кожных и системных симптомов, опосредованных дегрануляцией тучных клеток, развивается у детей с различными клиническими формами кожного мастоцитоза при значениях триптазы 5,0 мкг/л и выше [27]. Согласно данным европейских исследований, исходный уровень триптазы ниже 8 мкг/мл не исключает первичных заболеваний тучных клеток и риска развития анафилаксии [25]. Другие системы оценки, используемые для прогнозирования клональности и анафилаксии (шкала Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи NICAS, США, и шкала Karolinska, Швеция), предлагают использовать в качестве порогового значения уровень триптазы 11,4 мкг/л [25]. Принимая во внимание, что у каждого четвёртого ребёнка (24,7%) в нашем исследовании исходный уровень триптазы превышал значение 11,0 мкг/л (см. табл. 2), проблема междисциплинарного ведения кожного мастоцитоза становится более чем очевидна. Наибольшее внимание следует уделять детям с мономорфным типом пятнисто-папулёзного кожного мастоцитоза (взрослый тип кожного мастоцитоза) по причине позднего дебюта и высокого риска трансформации в индолентный системный мастоцитоз. Значение медианы 10,9 мкг/л у детей и подростков с моноПКМ аналогично данным исследования зарубежных авторов, продемонстрировавших уровни триптазы ближе к нормальным у взрослых с мастоцитозом с мономорфными высыпаниями на коже без признаков системности (медиана 10 мкг/мл, диапазон 2–23 мкг/мл) [28].

Результаты высоких исходных уровней триптазы в сыворотке крови при множественных и крупных мастоцитомах (Me 8,4 мкг/л [4,6; 14,5]), возможно, связаны с глубиной залегания и высокой плотностью тучноклеточных инфильтратов в дерме. Тщательное клиничко-лабораторное обследование детей с мастоцитомами позволит предупредить развитие кожных и системных медиаторных симптомов [24, 27]. Изолированные мастоцитомы размером менее 1 см (малые), вероятно, связаны с меньшей медиаторной нагрузкой тучных клеток, и значения триптазы выше 11,0 мкг/л у этих детей определяются редко.

Ограничения исследования

Формирование выборки детей с кожным мастоцитозом для проведения исследования требует большего количества времени. Скучные данные о возрастных особенностях значений концентрации триптазы в сыворотке крови у здоровых детей ограничивает возможность экстраполировать полученные результаты контрольной группы на общую популяцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточная триптаза является важным лабораторным показателем, используемым в диагностике болезней тучных клеток, в том числе кожного мастоцитоза у детей. Интерпретация значений триптазы у детей зависит от контекста.

По данным результатов нашего исследования, значения базальной сывороточной триптазы у здоровых детей могут варьировать от 2,55 до 5,0 мкг/л. Исходные значения сывороточной триптазы выше 8,0 мкг/л чаще определяются у детей с пятнисто-папулёзным кожным мастоцитозом, могут сопровождаться развитием кожных и системных медиаторных симптомов вплоть до анафилаксии и требуют серьёзного междисциплинарного наблюдения. Уровень триптазы, превышающий значение 11,0 мкг/л, определяется у 24,7% детей с кожным мастоцитозом, выше 20 мкг/л — у 7,4%. Определение уровня триптазы необходимо у всех детей с установленным диагнозом кожного мастоцитоза независимо от клинической формы и типа, включая изолированную и множественные мастоцитомы кожи.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, какие значения триптазы у детей являются индикатором активации тучных клеток и первичных заболеваний тучных клеток. Наконец, динамический контроль уровня триптазы у детей может способствовать разработке новых специфических терапевтических подходов к ведению различных клинических форм кожного мастоцитоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с 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, А.Я. Нада — обследование и наблюдение пациентов, обзор литературы, написание текста статьи, анализ данных; Н.Н. Потекаев, М.Н. Острецова — написание текста и редактирование статьи; 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, A.Ya. Nada — examination and observation of patients, literature review, text writing, data analysis; N.N. Potekaev, M.N. Ostretsova — writing the text and editing the article; O.V. Zhukova — editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Komi D.E., Rambasek T., Wöhrl S. Mastocytosis: From a molecular point of view // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018. Vol. 54, N 3. P. 397–411. doi: 10.1007/s12016-017-8619-2
- De Souza Junior D.A., Santana A.C., da Silva E.Z., et al. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis // *Biomed Res Int.* 2015. Vol. 2015. P. 142359. doi: 10.1155/2015/142359
- Schwartz L.B., Lewis R.A., Austen K.F. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization // *J Biol Chem.* 1981. Vol. 256, N 22. P. 11939–11943.
- Sprinzl B., Greiner G., Uyanik G., et al. Genetic regulation of tryptase production and clinical impact: Hereditary alpha tryptasemia, mastocytosis and beyond // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N 5. P. 2458. doi: 10.3390/ijms22052458.x
- Valent P., Sperr W.R., Sotlar K., et al. The serum tryptase test: An emerging robust biomarker in clinical hematology // *Expert Rev Hematol.* 2014. Vol. 7, N 5. P. 683–690. doi: 10.1586/17474086.2014.955008
- Schwartz L.B. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006. Vol. 26, N 3. P. 451–463.
- Lee A.Y. Elevated serum tryptase in non-anaphylaxis cases: A concise review // *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181, N 5. P. 357–364. doi: 10.1159/000506199
- Slot M.C., Claessen L.H., Bons J.A., et al. Tryptase reference ranges are age-dependent in a large population-based cohort // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 9. P. 2833–2834. doi: 10.1111/all.15369
- Мачарадзе Д.Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021. № 1. P. 4–14. EDN: QGYKWS doi: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14
- Waters A.M., Park H.J., Weskamp A.L., et al. Elevated basal serum tryptase: Disease distribution and variability in a regional health system // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022. Vol. 10, N 9. P. 2424–2435.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.031
- Hartmann K., Escibano L., Grattan C., et al. 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. Vol. 137, N 1. P. 35–45. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.034
- Belhocine W., Ibrahim Z., Grandné V., et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants // *Pediatr Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22, N 6. P. 600–607. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01166.x
- Yavuz S.T., Sackesen C., Sahiner U.M., et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy // *Allergy.* 2013. Vol. 68, N 3. P. 386–391. doi: 10.1111/all.12098
- Sahiner U.M., Buyuktiryaki B., Gungor H.E., et al. Factors that predict disease severity in atopic dermatitis: The role of serum basal tryptase // *Allergy Asthma Proc.* 2018. Vol. 39, N 5. P. 371–376. doi: 10.2500/aap.2018.39.4158
- Sznurkowska K., Plata-Nazar K., Sikorska-Wiśniewska G., et al. Serum concentrations of tryptase in children // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2014. Vol. 27, N 2. P. 70–74. doi: 10.1089/ped.2013.0320
- Sperr W.R., El-Samahi A., Kundi M., et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: A novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology // *Eur J Clin Invest.* 2009. Vol. 39, N 10. P. 914–923. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02184.x
- Schwartz L.B., Bradford T.R., Rouse C., et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis // *J Clin Immunol.* 1994. Vol. 14, N 3. P. 190–204. doi: 10.1007/BF01533368
- Sperr W.R., Stehberger B., Wimazal F., et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes // *Leuk Lymphoma.* 2002. Vol. 43, N 5. P. 1097–1105. doi: 10.1080/10428190290021470
- Borer-Reinhold M., Haeberli G., Bitzenhofer M., et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: A prospective study in Hymenoptera venom allergic patients // *Clin Exp Allergy.* 2011. Vol. 41, N 12. P. 1777–1783. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03848.x
- Alvarez-Twose I., Vañó-Galván S., Sánchez-Muñoz L., 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. Vol. 67, N 6. P. 813–821. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x
- Lange M., Zawadzka A., Schrörs S., et al. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: A single-center experience // *Postepy Dermatol Alergol.* 2017. Vol. 34, N 4. P. 306–312. doi: 10.5114/ada.2017.69308
- Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms // *Leukemia.* 2022. Vol. 36, N 7. P. 1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1

23. 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. 10, N 8. P. 1999–2012.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.007
24. Leung A.K., Lam J.M., Leong K.F. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: Clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management // *Curr Pediatr Rev*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 42–46. doi: 10.2174/1573396315666181120163952
25. Beyens M., Toscano A., Ebo D., et al. Diagnostic significance of tryptase for suspected mast cell disorders // *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, N 24. P. 3662. doi: 10.3390/diagnostics13243662
26. Valent P., Hoermann G., Bonadonna P., et al. The normal range of baseline tryptase should be 1 to 15 ng/ml and covers healthy individuals with HaT // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 10. P. 3010–3020. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.008
27. Касихина Е.И., Жукова О.В., Острцова М.Н., и др. Флашинг-реакции у детей с кожным мастоцитозом // *Медицинский совет*. 2024. Т. 18, N 5. С. 240–247. EDN: CIXMCQ doi: 10.21518/ms2024-099
28. Sperr W.R., Jordan J.H., Fiegl M., et al. 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):136–141. doi: 10.1159/000059404

REFERENCES

1. Komi DE, Rambasek T, Wöhrl S. Mastocytosis: From a molecular point of view. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):397–411. doi: 10.1007/s12016-017-8619-2
2. De Souza Junior DA, Santana AC, da Silva EZ, et al. The role of mast cell specific chymases and tryptases in tumor angiogenesis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:142359. doi: 10.1155/2015/142359
3. Schwartz LB, Lewis RA, Austen KF. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. *J Biol Chem*. 1981;256(22):11939–11943.
4. Sprinzl B, Greiner G, Uyanik G, et al. Genetic regulation of tryptase production and clinical impact: Hereditary alpha tryptasemia, mastocytosis and beyond. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2458. doi: 10.3390/ijms22052458.x
5. Valent P, Sperr WR, Sotlar K, et al. The serum tryptase test: An emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(5):683–690. doi: 10.1586/17474086.2014.955008
6. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(3):451–463. doi: 10.1016/j.iac.2006.05.010
7. Lee AY. Elevated serum tryptase in non-anaphylaxis cases: A concise review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):357–364. doi: 10.1159/000506199
8. Slot MC, Claessen LHJ, Bons JA, et al. Tryptase reference ranges are age-dependent in a large population-based cohort. *Allergy*. 2022;77(9):2833–2834. doi: 10.1111/all.15369
9. Macharadze DSh. Tryptase in children in the practice of an allergist. *Allergol Immunol Paediatrics*. 2021;(1):4–14. EDN: QGYKWS doi: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14
10. Waters AM, Park HJ, Weskamp AL, et al. Elevated basal serum tryptase: Disease distribution and variability in a regional health system. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(9):2424–2435.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.031
11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, et al. 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
12. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(6):600–607. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01166.x
13. Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy*. 2013;68(3):386–391. doi: 10.1111/all.12098
14. Sahiner UM, Buyuktyryaki B, Gungor HE, et al. Factors that predict disease severity in atopic dermatitis: The role of serum basal tryptase. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(5):371–376. doi: 10.2500/aap.2018.39.4158
15. Sznurkowska K, Plata-Nazar K, Sikorska-Wisniewska G, et al. Serum concentrations of tryptase in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(2):70–74. doi: 10.1089/ped.2013.0320
16. Sperr WR, El-Samahi A, Kundi M, et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: A novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(10):914–923. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02184.x
17. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: Use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994;14(3):190–204. doi: 10.1007/BF01533368
18. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, et al. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(5):1097–1105. doi: 10.1080/10428190290021470
19. Borer-Reinhold M, Haerberli G, Bitzenhofer M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: A prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1777–1783. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03848.x
20. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, 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. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x
21. Lange M, Zawadzka A, Schrörs S, et al. The role of serum tryptase in the diagnosis and monitoring of pediatric mastocytosis: A single-center experience. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(4):306–312. doi: 10.5114/ada.2017.69308
22. Khoury JD, Solary E, Abla O, 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. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
23. 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
24. Leung AK, Lam JM, Leong KF. Childhood solitary cutaneous mastocytoma: Clinical manifestations, diagnosis, evaluation, and management. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):42–46. doi: 10.2174/1573396315666181120163952

25. Beyens M, Toscano A, Ebo D, et al. Diagnostic significance of tryptase for suspected mast cell disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(24):3662. doi: 10.3390/diagnostics13243662

26. Valent P, Hoermann G, Bonadonna P, et al. The normal range of baseline tryptase should be 1 to 15 ng/ml and covers healthy individuals with HaT. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(10):3010–3020. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.008

27. Kasikhina EI, Zhukova OV, Ostretsova MN, et al. Flushing in children with cutaneous mastocytosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;18(5):240–247. EDN: CIXMCQ doi: 10.21518/ms2024-099

28. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, et al. 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):136–141. doi: 10.1159/000059404

ОБ АВТОРАХ

* **Касихина Елена Игоревна**, канд. мед. наук, доцент;
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

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

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

Нада Ахмед Яссер;
ORCID: 0009-0002-1193-3247;
eLibrary SPIN: 3873-9444;
e-mail: ahmed_nada391@yahoo.com

AUTHORS' INFO

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

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

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

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

Ahmed Yasser Nada, MD;
ORCID: 0009-0002-1193-3247;
eLibrary SPIN: 3873-9444;
e-mail: ahmed_nada391@yahoo.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author