

Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания

Н. П. Теплюк, П. М. Пятилова

Мастоцитоз — клинически и патоморфологически гетерогенная группа заболеваний, обусловленная чрезмерным ростом и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах [1–6].

Мастоцитоз считается клональным гемопоэтическим заболеванием, опосредуемым мутацией мембранного рецептора KIT (c-kit) ТК [7, 8].

Мастоцитоз может возникнуть в любом возрасте. Однако в более чем 50% случаев заболевание дебютирует в первые 2 года жизни [9, 10]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто [11]. Семейные случаи встречаются крайне редко, в 2–4% [12, 13], и связаны с мутациями зародышевой линии c-kit [7, 14].

Существуют различные формы мастоцитоза в зависимости от возраста (детская или взрослая), пораженных органов (кожная или системная) и клинического течения (индолентная или агрессивная).

У большинства детей отмечается изолированное поражение кожи (кожный мастоцитоз) [15, 16]. Взрослые больные мастоцитозом в основном имеют системное поражение, а именно наличие аномальных ТК в костном мозге и/или других органах [1, 17–19].

Согласно классификации ВОЗ 2016 г., существует 7 подтипов мастоцитоза, отличающихся клинической картиной, течением и выживаемостью (табл. 1) [20]:

- кожный мастоцитоз (КМ) — изолированное поражение кожи (костный мозг интактен);
- индолентный системный мастоцитоз (ИСМ) — без признаков поражения внутренних органов;
- тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ) — при наличии двух и более В-признаков;
- системный мастоцитоз, ассоциированный с другим гематологическим заболеванием не ТК (СМ-АГЗ);
- агрессивный системный мастоцитоз (АСМ) — при наличии одного и более С-признаков;
- лейкоemia тучных клеток (ЛТК) — при выявлении > 20% ТК в мазках костного мозга или > 10% ТК в периферической крови;
- саркома тучных клеток (СТК) — инфильтрация органа низкодифференцированными ТК с последующей деструкцией тканей.

Таблица 1 Классификация мастоцитоза Всемирной организации здравоохранения, 2016 г. [20]	
Кожный мастоцитоз (КМ): <ul style="list-style-type: none">• пятнисто-папулезный КМ (ППКМ) = пигментная крапивница (ПК);• диффузный КМ (ДКМ);• мастоцитома кожи (кожная мастоцитома)	
Системный мастоцитоз (СМ): <ul style="list-style-type: none">• индолентный СМ (ИСМ);• тлеющий СМ (ТСМ);• СМ с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН);• агрессивный СМ (АСМ);• лейкоemia тучных клеток (ЛТК)	
Саркома тучных клеток (СТК)	

Таблица 2 Критерии выявления поражения кожи при мастоцитозе	
Основной критерий	Типичные проявления мастоцитоза и/или атипичные проявления в сочетании с положительным симптомом Дарье
Малый критерий	Увеличение числа тучных клеток в пораженных участках Активация/мутация KIT в пораженных участках

Поражение кожи встречается как при КМ, так и СМ. Кожа вовлечена практически в 100% случаев детского мастоцитоза и около 85% взрослого мастоцитоза. Критерии определения поражения кожи при мастоцитозе опубликованы консенсусной группой в 2016 г. (табл. 2) [10].

В кожной форме мастоцитоза выделяют пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз (ППКМ) (так называемая пигментная крапивница), диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) и локализованную мастоцитому кожи. У некоторых больных помимо пятнисто-папулезных высыпаний визуализируются телеангиэктазии, преимущественно на коже груди, плеч, шеи и верхней части спины [21]. Телеангиэктатический подтип КМ был исключен из современной классификации мастоцитоза. Следовательно, наличие телеангиэктазий не является основанием для выделения отдельного подтипа КМ.

Сыпь при пигментной крапивнице представлена пятнами и папулами буровато-красного цвета различного диаметра, расположенными на коже туловища и конечностей, преимущественно проксимальных отделов. Возможно вовлечение в патологический процесс кожи шеи и боковой поверхности лица. Количество высыпаний варьирует от единичных до состояния эритродермии. В исследовании К. Brockow и соавт. (2003) выявлена положительная корреляция между распространенностью сыпи и системным поражением [22]. Кроме того, при наличии высыпаний в течение длительного времени возрастает риск возникновения системных симптомов (слабость, боли в мышцах и/или суставах) и поражения внутренних органов (спленомегалии и гепатомегалии).

Изначально сыпь появляется на коже бедер, подмышечных впадин или нижней половины туловища и в дальнейшем распространяется по всему кожному покрову. Симптом Дарье является важным диагностическим признаком при КМ [23, 24]. При механическом воздействии на очаг (около 5 раз), с использованием умеренного давления с помощью шпателя в течение нескольких минут, отмечается появление отека и покраснения в области высыпаний. Симптом Дарье не всегда положительный у взрослых больных, в отличие от детей. Следует отметить, что прием антигистаминных препаратов может уменьшать выраженность уртикарноподобных изменений в области высыпаний. У маленьких детей с мастоцитомой или полиморфным вариантом ППКМ выявление симптома Дарье может спровоцировать внезапное покраснение всего кожного покрова и/или системную гипотензию, в связи с чем проведение данного диагностического метода у таких пациентов не рекомендуется.

ППКМ подразделен на два подтипа: 1) мономорфный вариант, характеризующийся высыпаниями малых размеров (до 5 мм в диаметре); 2) полиморфный вариант, характеризующийся высыпаниями различного размера (часто крупными), а именно бляшками и узлами, имеющими тенденцию к трансформации в пятна и папулы [10]. У взрослых встречается преимущественно мономорфный вариант. Следовательно, только мономорфный вариант сохраняется в течение всей жизни, тогда как полиморфные высыпания обычно регрессируют в период полового созревания [10].

При ДКМ отмечается генерализованная эритема и утолщение кожи [25–27]. Цвет пораженной кожи кажется темнее здоровой кожи. В большинстве случаев наблюдается явный и стойкий дермографизм после минимального механического раздражения, в виде появления пузырей. ДКМ встречается главным образом у детей и является редкой формой КМ. Тенденция к возникновению пузырей уменьшается к 3–4 годам.

Другим подтипом КМ у детей является мастоцитомы, представляющая единичный очаг, возвышающийся над уровнем кожи, коричневого или желтого цвета, от 1 до 5 см в диаметре.

Дифференцировка между различными подтипами КМ в отдельных случаях может оказаться затруднительной. Например, между генерализованным полиморфным вариантом ППКМ и ДКМ или между полиморфным вариантом ППКМ и множественными мастоцитомы.

При мастоцитозе взрослых часто поражена кожа, по данным разных исследований в 56–100% случаев [22]. Данное проявление известно как мастоцитоз в коже (МБК). Таким образом, МБК является важным диагностическим критерием СМ взрослых. Клиническая картина как при СМ, так и при КМ идентична и представлена пятнисто-папулезной сыпью.

Диагностические критерии СМ		Таблица 3
Главный диагностический критерий:		
• множественные конгломераты из ТК (> 15) в костном мозге		
Дополнительные диагностические критерии:		
• более 25% ТК атипичны в костном мозге;		
• экспрессия CD2 и/или CD25 ТК в костном мозге;		
• мутация KIT D816V в крови или костном мозге;		
• уровень триптазы более 20 нг/мл в периферической крови		
В-признаки (инфильтрация ТК или фиброз органа без нарушения функции органа):		
• > 30% ТК в КМ и/или уровень триптазы крови > 200 нг/мл;		
• признаки дисплазии или миелопролиферации не ТК, однако недостаточные для верификации гематологического заболевания не ТК (показатели крови в пределах нормы);		
• гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма, и/или лимфаденопатия		
С-признаки (инфильтрация ТК, приводящая к дисфункции органа):		
• цитопения (гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты < 100×10^9 /л, нейтрофилы < $1,0 \times 10^9$ /л) без признаков неоплазии не ТК;		
• гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия;		
• остеопения/остеолизис;		
• спленомегалия с гиперспленизмом;		
• мальабсорбция, сопровождаемая потерей веса в связи с инфильтрацией желудочно-кишечного тракта ТК		

Согласно ВОЗ (2016), существуют определенные критерии диагностики СМ (табл. 3). Для постановки диагноза необходимо наличие одного главного критерия в сочетании с одним дополнительным или трех дополнительных критериев. Следует отметить, что у больных СМ уровень триптазы коррелирует с наличием поражения внутренних органов и степенью агрессивности процесса [28, 29]. Кроме того, постепенное увеличение уровня триптазы ассоциировано с прогрессированием заболевания и, следовательно, ухудшением прогноза [30]. Однако корреляции между фенотипом кожи и уровнем триптазы выявлено не было [31].

Когда диагноз СМ установлен, пациентов классифицируют согласно нагрузке ТК (В-признакам), клинической агрессивности (С-признакам) и поражению других линий гемопоэза.

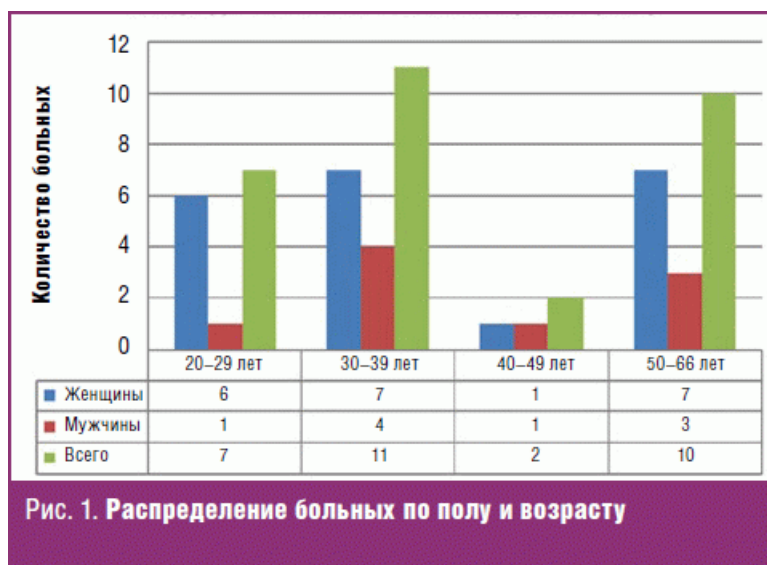
В то время как В-критерии указывают на большую нагрузку ТК или вовлеченность нескольких линий в патологический процесс, наличие С-критериев указывает на повреждение органа, вызванное инфильтрацией ТК [32].

Несмотря на выявленную строгую связь между наличием высыпаний и системностью процесса, детальное описание поражения кожи на сегодняшний день отсутствует. Данные относительно взаимосвязи между распространенностью высыпаний, интенсивностью кожных и системных симптомов, степенью вовлеченности внутренних органов в патологический процесс, уровнем триптазы в сыворотке крови, длительностью заболевания противоречивы.

Целью настоящего исследования явилась оценка связи клинических проявлений мастоцитоза на коже со степенью агрессивности процесса и уровнем триптазы.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 больных мастоцитозом, как мужчин, так и женщин, в возрасте от 20 до 66 лет (медиана 36,5), находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (рис. 1).



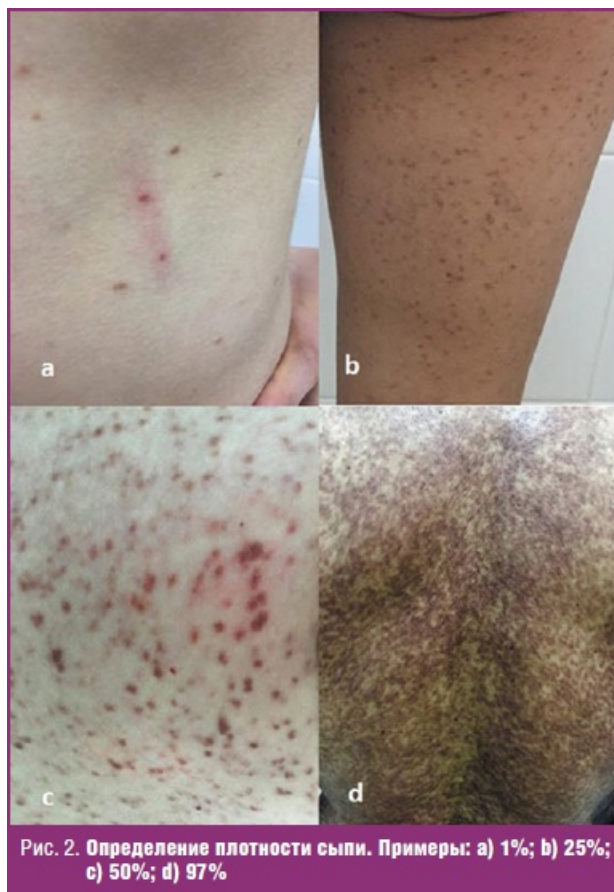
Предварительный диагноз MBK был выставлен на основании типичных проявлений мастоцитоза на коже и/или результатов гистологического исследования биоптата первичного морфологического элемента. Для постановки окончательного диагноза всем пациентам рекомендовалось комплексное обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Заболевание у большинства больных начиналось с появления пятен красно-бурого цвета с гладкой поверхностью на коже бедер. Постепенно высыпания распространялись по всему кожному покрову, преимущественно на туловище и проксимальных отделах верхних конечностей. Сыпь сопровождалась зудом после воздействия различных провоцирующих факторов, таких как стресс, тепло, трение, алкоголь и другие. У всех больных выявлялся положительный симптом Дарье различной степени выраженности. Дерматоз носил хроническое прогредиентное течение.

Во время сбора анамнеза оценивали жалобы; сопутствующую патологию, в том числе аутоиммунные заболевания; дебют и продолжительность болезни; аллергоанамнез; лекарственную непереносимость; наличие приступов анафилаксии и их провоцирующий фактор; семейный анамнез и тяжесть симптомов, опосредованных высвобождением медиаторов ТК.

При изучении симптомов, вызванных медиаторами ТК, в первую очередь оценивались кожные симптомы, в частности, зуд, внезапное покраснение лица и/или всего кожного покрова; симптомы, опосредованные поражением желудочно-кишечного тракта, такие как диарея и боли в эпигастрии; неврологические симптомы: головные боли, утомляемость, нарушение концентрации, бессонница; костно-мышечные симптомы, в частности боли в мышцах и/или суставах. Тяжесть симптомов оценивалась по 4-балльной шкале, где 0 — совершенно не беспокоит; 1 — незначительно (умеренно, редко); 2 — в средней мере (умеренно, часто); 3 — сильно (тяжело, редко); 4 — очень сильно (тяжело, часто).

Для оценки степени поражения кожного покрова изучались распространенность, плотность, средний и максимальный диаметр высыпаний [22]. Распространенность поражений определяли при помощи правила «ладони», где площадь ладони принималась за 1% от общей площади поверхности тела, и правила «девяток», где площадь поверхности каждой части тела составляла 9% или кратное этому числу от общей площади поверхности тела (голова и шея — 9%, каждая верхняя конечность — 9%, грудь — 9%, живот — 9%, задняя поверхность туловища — 18%, каждое бедро — 9%, каждая голень со стопой — 9%, промежность и наружные половые органы — 1%). Плотность сыпи вычисляли с помощью определения процента высыпаний в области наиболее пораженного участка размером с ладонь (рис. 2).



Клинические характеристики были сопоставлены с длительностью заболевания, тяжестью кожных и системных симптомов, вовлечением в патологический процесс внутренних органов, уровнем триптазы в сыворотке крови и наличием поражения костного мозга.

Статистический анализ данных проводился с использованием критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и статистического непараметрического критерия — точного метода Фишера, не зависящего от характера распределения показателя.

Результаты и обсуждение

У всех больных отмечались высыпания по типу мономорфного варианта ППКМ. Костный мозг обследован у 12 из 30 больных, в результате чего у 2 (17%) диагностирован КМ, а у 10 (83%) — СМ. Среди больных с системным процессом у 4 — ИСМ, 3 — ТСМ и 3 — АСМ (рис. 3). Остальным 18 пациентам выставлен диагноз МВК.



Выявлена прямая статистически значимая корреляция между возрастом больного и подтипом мастоцитоза ($p <$

0,04) (рис. 4). Кроме того, поздний дебют и большая продолжительность заболевания были ассоциированы с агрессивностью патологического процесса.

В ходе детального изучения клинической картины корреляции между диаметром очагов (средним и максимальным), распространенностью, а также плотностью высыпаний и подтипом заболевания выявлено не было. Распространенность сыпи у больных КМ составила $83,5\% \pm 6,5$; ИСМ $91\% \pm 5,7$; ТСМ $40,3\% \pm 13,9$; АСМ $85,7\% \pm 10,6$. При ИСМ отмечалась статистически значимая большая площадь высыпаний по сравнению с ТСМ ($p < 0,01$). Однако при АСМ распространенность высыпаний была сопоставима с данными по пациентам с КМ и ИСМ. Следовательно, о тенденции к меньшей площади поражения при агрессивных формах мастоцитоза говорить нельзя.

Высокая плотность сыпи, а именно более 50%, прямо коррелировала с наличием костных симптомов ($p = 0,03$) и в меньшей степени с наличием неврологических и желудочно-кишечных симптомов, при которых статистической значимости выявлено не было. Плотность сыпи прямо коррелировала с уровнем триптазы; в группе больных с плотностью высыпаний $< 50\%$ уровень сывороточной триптазы составил 37 ± 6 , а при плотности $\geq 50\%$ — 86 ± 20 ($p = 0,004$). Следует отметить, что при длительном течении мастоцитоза наблюдалось увеличение плотности сыпи, что говорит о постепенном прогрессировании заболевания.

Максимальный диаметр очагов коррелировал с выявлением гепато- и/или спленомегалии ($5,5 \text{ мм} \pm 1$ против $15 \text{ мм} \pm 5$; $p = 0,04$).

Все больные КМ отмечали отсутствие зуда, в отличие от пациентов с СМ. Кроме того, достоверно более высокая интенсивность зуда выявлена у больных с АСМ по сравнению с ИСМ (3,3 против 1,25, $p < 0,005$).



Рис. 4. Распределение больных по возрасту и подтипу мастоцитоза



Рис. 5. Системные симптомы у больных мастоцитозом

Системные симптомы, опосредованные медиаторами воспаления ТК, были отмечены у 22 (73%) больных, включая неврологические симптомы (у 20 больных — 67%); симптомы, обусловленные поражением костной системы (у 12 больных — 40%) и желудочно-кишечного тракта (10 больных — 33%) (рис. 5). Присутствует прямая корреляция между интенсивностью неврологических, костных симптомов и подтипом мастоцитоза. Однако данные статистически не значимы. Связи между симптомами, опосредованными поражением желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии и тошнота), и агрессивностью процесса отмечено не было. При распространенности сыпи более 80% от общей площади поверхности кожи статистически реже отмечалось наличие неврологических симптомов ($p = 0,05$). Кроме того, у больных с системными симптомами выявлена статистически большая плотность высыпаний ($16,12 \pm 4,31$ к $40,64 \pm 6,97$; $p = 0,05$).

Отмечалась статистически значимая корреляция между уровнем триптазы и подтипом заболевания, наличием неврологических симптомов, а также поражением внутренних органов. У всех больных с ТСМ и АСМ была выявлена гепато- и/или спленомегалия. При наличии КМ или ИСМ, напротив, патологии органов брюшной полости отмечено не было.

Аллергические реакции и лекарственная непереносимость выявлены у 3 (10%) и 7 (23%) больных соответственно, что сравнимо с общей популяцией [33–35].

Приступы анафилаксии в анамнезе выявлены у 4 (14%) больных, что значительно выше средних показателей распространенности в общей популяции, варьирующих от 0,3% до 5,1% [36, 37]. Кроме того, у данной группы пациентов патологии органов брюшной полости выявлено не было, что может указывать на благоприятный прогноз. Следует отметить, что приступы анафилаксии статистически чаще встречались у больных без неврологических симптомов (40% против 0%; $p = 0,008$). Этиологическим фактором в развитии анафилаксии были укусы насекомых в 75% случаев и лекарственные препараты в 25% случаев.

Выводы

Таким образом, корреляции между степенью поражения кожи и подтипом мастоцитоза выявлено не было. При сборе анамнеза необходимо оценивать возраст больного на момент обращения и при дебюте заболевания, продолжительность патологического процесса, плотность высыпаний, максимальный диаметр элементов, наличие кожных и системных симптомов. В ходе нашего исследования было выявлено, что поздняя манифестация, длительное течение патологического процесса, высокий уровень триптазы, а также наличие кожных, неврологических и костных симптомов следует рассматривать в качестве критериев агрессивности мастоцитоза. Следовательно, для исключения системного процесса необходимо комплексное обследование, включающее оценку состояния органов брюшной полости и костного мозга.

Литература

1. Valent P. et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal // *Leuk Res*. 2001. 25 (7): p. 603–625.
2. Valent P. et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future // *Cancer Res*. 2017. 77 (6): p. 1261–1270.
3. Horny H. P., Parwaresch M. R., Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis // *Hum Pathol*. 1985. 16 (8): p. 808–14.
4. Valent P. et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art // *Br J Haematol*. 2003. 122 (5): p. 695–717.
5. Metcalfe D. D. Mast cells and mastocytosis // *Blood*. 2008. 112 (4): p. 946–956.
6. Parwaresch M. R., Horny H. P., Lennert K. Tissue mast cells in health and disease // *Pathol Res Pract*. 1985. 179 (4–5): p. 439–461.
7. Bodemer C. et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 V and other activating c-KIT mutations // *J Invest Dermatol*. 2010. 130 (3): p. 804–815.
8. Garcia-Montero A. C. et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients // *Blood*. 2006. 108 (7): p. 2366–2372.
9. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. 34 (2): p. 283–295.
10. Hartmann K. 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): p. 35–45.
11. De la Hoz B. et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis // *An Sist Sanit Navar*. 2008. 31 (1): p. 11–32.
12. Matito A. et al. Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. 156 (1): p. 104–111.
13. Meni C. et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases // *Br J Dermatol*. 2015. 172 (3): p. 642–651.
14. Fett N. M., Teng J., Longley B. J. Familial urticaria pigmentosa: report of a family and review of the role of KIT mutations // *Am J Dermatopathol*. 2013. 35 (1): p. 113–116.
15. Hartmann K., Metcalfe D. D. Pediatric mastocytosis // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000. 14 (3): p. 625–640.
16. Wiechers T. et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 136 (6): p. 1581–1590 e3.
17. Akin C., Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014 // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014. 34 (2): p. 207–218.
18. Valent P. et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives // *Wien Klin Wochenschr*. 2012. 124 (23–24): p. 807–814.
19. Valent P. et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria // *Eur J Clin Invest*. 2007. 37 (6): p. 435–53.

20. Arber D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood*. 2016. 127 (20): p. 2391–2405.
21. Williams K. W. et al. Telangiectasia macularis eruptiva perstans or highly vascularized urticaria pigmentosa? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. 2 (6): p. 813–815.
22. Brockow K. et al. Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology // *J Am Acad Dermatol*. 2003. 48 (4): p. 508–516.
23. Galen B. T., Rose M. G. Darier's sign in mastocytosis // *Blood*. 2014. 123 (8): p. 1127.
24. Skrabbs C. C. Darier sign: a historical note // *Arch Dermatol*. 2002. 138 (9): p. 1253–1254.
25. Lange M. et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. 26 (12): p. 1565–1571.
26. Neri I. et al. Diffuse cutaneous mastocytosis: a heterogeneous disease // *Arch Dis Child*. 2013. 98 (8): p. 607.
27. Wawrzynski B. et al. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn // *Dermatol Ther*. 2013. 26 (2): p. 176–179.
28. Jogie-Brahim S. et al. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. 113 (6): p. 1086–1092.
29. Schwartz L. B. et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis // *J Clin Immunol*. 1994. 14 (3): p. 190–204.
30. Escribano L. et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. 124 (3): p. 514–521.
31. Chan I. J., Tharp M. D. Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis // *Clin Exp Dermatol*. 2018.
32. Valent P. et al. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria // *Leuk Res*. 2003. 27 (7): p. 635–641.
33. Sousa-Pinto B., Fonseca J. A., Gomes E. R. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. 119 (4): p. 362–373 e2.
34. Gomes E. R., Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005. 5 (4): p. 309–316.
35. Passali D. et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions // *Asia Pac Allergy*. 2018. 8 (1): p. e7.
36. Tejedor Alonso M. A., Moro Moro M., Mugica Garcia M. V. Epidemiology of anaphylaxis // *Clin Exp Allergy*. 2015. 45 (6): p. 1027–1039.
37. Gorska A. et al. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis // *Pol Arch Med Wewn*. 2015. 125 (1–2): p. 46–53.

Н. П. Теплюк, доктор медицинских наук, профессор

П. М. Пятилова¹

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: polinapyatilova@gmail.com

Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания/ Н. П. Теплюк, П. М. Пятилова

Для цитирования: Лечащий врач № 10/2018; Номера страниц в выпуске: 91-95

Теги: поражение кожи, системные симптомы, костный мозг