

ПЯТИЛОВА ПОЛИНА МИХАЙЛОВНА

**РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА
У ПАЦИЕНТОВ С МАСТОЦИТОЗОМ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Теплюк Наталия Павловна
Духанин Александр Сергеевич

Официальные оппоненты:

Баткаев Эдгем Абдулахатович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, факультет непрерывного медицинского образования, кафедра дерматовенерологии и косметологии, заведующий кафедрой

Образцов Николай Владимирович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, кафедра токсикологии и клинической фармакологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им.А.И. Евдокимова" Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Мастоцитоз – гетерогенная группа заболеваний, обусловленная избыточным ростом и накоплением тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах, часто связанным с мутацией с-KIT [Akin 2014; Valent 2013]. Заболевание может возникнуть в двух возрастных группах: в первые 6 месяцев жизни и после 20-35 лет. В зависимости от локализации поражения мастоцитоз разделяют на кожный (КМ) и системный (СМ) [Arock 2010]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на основании клинической картины, течения и выживаемости выделяют 7 различных подтипов мастоцитоза: кожный мастоцитоз (формы: пятнисто-папулезный (ППКМ), т.н. пигментная крапивница; диффузный кожный и мастоцитома кожи); индолентный (вялотекущий) системный мастоцитоз (ИСМ); тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ); системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием не ТК (СМ-АГЗ); агрессивный системный мастоцитоз (АСМ); лейкемия тучных клеток (ЛТК) и саркома ТК (СТК) [Hartmann 2016; Valent 2017].

Вовлечение кожи в патологический процесс обозначается термином "мастоцитоз в коже" (МВК) и является важным диагностическим критерием СМ взрослых. Более 80% больных СМ имеют поражение кожи [Akin 2004]. У детей чаще встречается КМ с возможным спонтанным регрессом в отличие от взрослых, у которых, в основном, выявляют СМ [Berezowska 2014; Lim 2009]. При ИСМ кожа вовлечена в патологический процесс в 95% случаев. При злокачественных формах СМ (АСМ, СМ-АГЗ, ЛТК) высыпания диагностируют в два раза реже, у 50% больных. Таким образом, у всех пациентов с клиническими проявлениями мастоцитоза в первую очередь необходимо исключить СМ.

Согласно ВОЗ, выделяют следующие критерии диагностики СМ:

- множественные конгломераты из ТК (≥ 15) в костном мозге и/или других органах, за исключением кожи (главный критерий);
- выявление более 25% атипичных ТК в костном мозге или других органах, кроме кожи (дополнительный критерий);
- присутствие точечной мутации KIT D816V в костном мозге, периферической крови или других органах, кроме кожи (дополнительный критерий);
- экспрессия CD2 и/или CD25 ТК в костном мозге (дополнительный критерий);
- уровень триптазы в сыворотке крови более 20 нг/мл в отсутствие других миелопролиферативных заболеваний (дополнительный критерий).

Для постановки диагноза необходимо наличие одного главного критерия в сочетании с одним дополнительным или трех дополнительных критериев.

Несмотря на многочисленные зарубежные публикации, посвященные данной проблеме, на сегодняшний день патогенез заболевания изучен недостаточно. В 80% случаев СМ ассоциирован с клональной аномалией гена с-KIT. У большинства взрослых больных СМ была выявлена замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (D816V) [Valent 2012]. С-KIT (CD117) является рецепторной тирозинкиназой и определяет нормальное развитие ТК [Miettinen 2005]. Связывание рецептора с-KIT с лигандом (фактором роста стволовых клеток) индуцирует димеризацию рецептора, что приводит к активации сигнального пути и, таким образом, регулирует выживаемость, пролиферацию и функционирование ТК [Akin 2005]. В результате мутации с-KIT происходит изменение конформации рецептора в отсутствие фактора роста стволовых клеток, что приводит к гиперпродукции ТК [Laine 2011]. Фракция клеток, несущих данную мутацию, сравнительно мала во всех тканях, что может затруднить обнаружение мутации с-KIT, в связи с чем до недавнего времени было рекомендовано проводить ПЦР-анализ опухолевых ТК только в аспирате костного мозга, а не в периферической крови [Pardanani 2013; Valent 2007]. Первоначально определение мутации с-KIT в периферической крови было одобрено лишь в качестве скрининга при подозрении на мастоцитоз, например, у пациентов с повышенным уровнем триптазы при отсутствии клинических проявлений мастоцитоза [Valent 2013]. На сегодняшний день с помощью высокочувствительного ПЦР-анализа в реальном времени периферическая кровь также, как и костный мозг, может использоваться для исследования мутации KIT D816V, что значительно облегчает раннюю диагностику СМ. Результат коррелирует со степенью тяжести заболевания и, следовательно, может быть использован в качестве маркера эффективности проведенного лечения [Arock 2015; Erben 2014; Hoermann 2014].

По данным зарубежных исследований, уровень триптазы в сыворотке крови также отражает степень поражения внутренних органов и, следовательно, может быть использован в дифференциальной диагностике подтипов мастоцитоза [Divekar 2015; Horny 2008].

Одним из направлений современной фармакотерапии мастоцитоза является таргетная по своей природе терапия (от англ. «target» – мишень). Фармакологический эффект данных лекарственных средств реализуется только после связывания их действующего начала со специфическими структурами – мишенями действия, которые находятся в тучных и иммунокомпетентных клетках. Таким образом, персонализированный подход в лечении пациентов с мастоцитозом включает в себя определение молекулярной мишени для таргетной фармакотерапии – тирозинкиназ, ядерных факторов транскрипции, мембранных рецепторов лейкотриеновых рецепторов и гистамина. Выбор лекарственной терапии мастоцитоза, схемы и режима дозирования ингибиторов тирозинкиназ, системных глюкокортикоидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, H1-антагонистов определяется результатами молекулярно-

биологического обследования пациентов с мастоцитозом. Однако в данное время рекомендации по терапии пациентов с мастоцитозом в первую очередь основаны на опыте применения тех или иных методов лечения ведущими экспертами в данной области и не всегда подтверждены клиническими исследованиями. Следовательно, данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении с целью выявления новых мишеней и разработки таргетной терапии.

Таким образом, в настоящий момент не существует единого алгоритма обследования, ведения и лечения больных мастоцитозом, а также отсутствуют данные о соотношении встречаемости различных форм мастоцитоза в российской популяции. Полученные в ходе многочисленных исследований результаты нуждаются в дальнейшем изучении с целью определения клинических предикторов СМ и маркеров тяжести заболевания. Разработка диагностического алгоритма у пациентов с мастоцитозом актуальна и может в дальнейшем быть использована для дифференциальной диагностики различных подтипов заболевания.

Цель и задачи исследования

Цель: разработать алгоритм обследования и диагностики мастоцитоза с поражением кожи у взрослых на основании изучения объективных и субъективных клинических параметров, а также лабораторных и молекулярно-генетических данных.

В соответствии с целью исследования, были определены следующие **задачи**:

1. Изучить зависимость клинических проявлений мастоцитоза (возраст больного при дебюте мастоцитоза и на момент обращения, длительность заболевания, характеристики сыпи, симптомы системного поражения) с подтипом заболевания.
2. Определить молекулярные маркеры – уровень триптазы и нагрузку мутантных аллелей КИТ D816V в периферической крови у больных мастоцитозом в зависимости от клинических проявлений и подтипа заболевания.
3. Изучить трепанобиоптаты и аспираты костного мозга больных мастоцитозом с помощью цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований.
4. Определить процентное соотношение больных кожной формой мастоцитоза без системного процесса к общему числу больных этой патологией на основании клинико-лабораторных данных.

Научная новизна

В данном исследовании на основании клинических данных и результатов лабораторных тестов впервые разработан алгоритм обследования больных и даны рекомендации по диагностике мастоцитоза. Валидизирован опросник для оценки качества жизни больных мастоцитозом (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire / MC-QoL) на русском языке. Впервые выявлены предикторы системного процесса, что имеет важное прогностическое значение для выбора дальнейшей тактики ведения пациентов, персонализированного подхода при выборе

фармакотерапии. Впервые в российской популяции изучено соотношение кожной и системной формы у взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи на основании критериев ВОЗ. Впервые проведен сравнительный анализ полученных результатов лабораторных и молекулярно-биологических методов обследования с клинической картиной заболевания на примере российской популяции.

Практическая значимость

1. Полученные данные позволяют прогнозировать степень поражения внутренних органов на основании как клинических, так и лабораторных данных, что определяет дальнейшую тактику ведения больных мастоцитозом, выбор молекулярной мишени для таргетной фармакотерапии пациентов с мастоцитозом.
2. Анкетирование всех больных мастоцитозом с помощью опросников BDI и HADS в связи с высоким уровнем тревоги и депрессии поможет вовремя направить больного к смежным специалистам для коррекции терапии.
3. Разработанная вспомогательная анкета для оценки состояния пациента с мастоцитозом значительно облегчит диагностический поиск и выявление критериев системного процесса.
4. Разработанный алгоритм диагностики взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Данные анамнеза и клинической картины мастоцитоза могут быть использованы для определения степени поражения внутренних органов.
2. Уровень триптазы и наличие мутации KIT D816V являются прогностическими показателями системного процесса наравне с исследованием косного мозга.
3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата являются эффективными методами диагностики системного мастоцитоза.
4. Все взрослые больные с типичными проявлениями мастоцитоза на коже нуждаются в динамическом наблюдении в связи с высоким риском наличия системного процесса.

Внедрение в практику результатов исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России совместно с НИЛ молекулярной фармакологии и кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. На базе кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России создан Центр Мастоцитоза в рамках Европейского Сообщества по мастоцитозу (European Competence Network on Mastocytosis / ECNM). Полученные в ходе

исследования результаты используются в научно-исследовательской, практической и педагогической деятельности кафедры и клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на научной конференции кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (г. Москва, 19 декабря 2017 года), XVIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 18 мая 2018 года), ежегодном конгрессе ЕААСІ (Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии) в Мюнхене (Германия, 26-30 мая 2018 года), Skin Allergy Club под эгидой Секции Дерматологии ЕААСІ (Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии) в Цюрихе (Швейцария, 8-9 июня 2018 года), Московском обществе дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова (г. Москва, 18 сентября 2018 года).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 23 октября 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и 3 печатных работы в зарубежных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.10 – кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 1,3.

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Фармакология, клиническая фармакология – область науки, изучающая взаимодействие лекарственных средств с живыми системами посредством химических механизмов, путем связывания с регуляторными молекулами, активацией или ингибированием процессов, происходящих в организме. Одним из основных направлений экспериментальной фармакологии являются поиск и разработка новых эффективных

лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пунктам 6, 8, 18.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения и обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 42 рисунками и содержит 21 таблицу. Список литературы включает 305 источников (5 отечественных и 300 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

В исследование были включены 30 больных мастоцитозом, как мужчин, так и женщин, в возрасте от 20 до 66 лет, 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 (Сеченовский Университет) в период с 2015 по 2018 гг. Большую часть больных составили женщины (70%). Все включённые в исследование пациенты были ознакомлены с предстоящим дизайном работы и подписали информированное согласие.

Предварительный диагноз МВК был поставлен на основании типичной клинической картины и/или результатов гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований кожи. В дальнейшем всем пациентам рекомендовалось комплексное обследование для верификации окончательного диагноза.

Критерии включения больных в исследование: возраст старше 18 лет; диагноз мастоцитоз. Критерии невключения больных в исследование: возраст младше 18 лет; пациенты с угрожающими жизни и инвалидизирующими заболеваниями; больные с психическими расстройствами; пациенты с другими острыми или хроническими кожными заболеваниями. Критерии исключения больных из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

При первом обращении у всех пациентов был тщательно собран анамнез, проведены осмотр, взятие крови для последующего лабораторного исследования, УЗИ органов брюшной полости, анкетирование при помощи опросников MC-QoL, DLQI, BDI и HADS. При наличии симптомов и/или сопутствующих заболеваний внутренних органов, таких как желудочно-

кишечный тракт и костно-мышечная система, проводились эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и рентгенография/денситометрия костей. При необходимости больные направлялись на консультацию хирурга, ревматолога, эндокринолога, психиатра, гастроэнтеролога и/или к другим смежным специалистам. Далее после оценки полученных результатов анализов, пациент направлялся к гематологу для проведения исследования костного мозга с последующим цитологическим, гистологическим и ИГХ-исследованием. Затем по результатам комплексного обследования проводился подбор терапии, и давались дальнейшие рекомендации.

Клинические методы исследования включали в себя сбор анамнеза (жалобы; сопутствующая патология, в том числе аутоиммунные заболевания; дебют и продолжительность болезни; аллергоанамнез; лекарственная непереносимость; наличие приступов анафилаксии и их провоцирующий фактор; семейный анамнез и тяжесть симптомов, опосредованных высвобождением медиаторов ТК), оценку клинических проявлений, качества жизни и наличия психосоматических расстройств.

В первую очередь были оценены различные симптомы, свидетельствующие о поражении органов и систем: кожные, в частности зуд, внезапное покраснение лица и/или всего кожного покрова; опосредованные поражением желудочно-кишечного тракта, такие как диарея и боли в эпигастрии; психосоматические, а именно головные боли, утомляемость, нарушение концентрации, бессонница; костно-мышечные, 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).

Поражение кожи документально подтверждено фотографией каждого пациента. Оценивали распространенность, средний и максимальный диаметр высыпаний, плотность расположения элементов относительно друг друга [Brockow 2003]. Распространенность поражений определяли при помощи правила «ладони», где площадь ладони составляла около 1% поверхности тела, и правила «девяток», где площадь поверхности каждой части тела составляла 9% или кратное этому числу. Плотность расположения сыпи вычисляли с помощью определения отношения площади, занимаемой всеми элементами сыпи, к общей площади данного участка (в наиболее пораженном участке размером с ладонь). Распространенность поражения кожи была сопоставлена с возрастом больного при дебюте заболевания и его длительностью, тяжестью симптомов, вовлечением в патологический процесс внутренних органов, уровнем триптазы в сыворотке крови и степенью поражения костного мозга.

У 12 пациентов проводилось исследование мутации D816V с помощью высокочувствительного аллель-специфического количественного ПЦР-анализа (ASOqPCR,

Allele-specific quantitative PCR), одобренного Европейским Сообществом по исследованию мастоцитоза (ECNM) [Arock 2015]. Образцы периферической крови собирали в 9 мл пробирки с ЭДТА. Далее экстрагировали ДНК из нефракционированных лейкоцитов (стандартный протокол гемолиза NH₄Cl) в объеме 100 мкл буфера для элюирования с использованием прибора MagNA Pure LC с изоляцией ДНК MANA Pure LC Kit I (Roche Applied Science, Мангейм, Германия). Негативным признавался тест при значении порогового цикла Ct ниже 44. Долю мутантной фракции выражали в %, рассчитывая по формуле: (количество мутантного аллеля/общее количество аллелей гена KIT) x 100, где количество мутантного аллеля KIT D816V рассчитывается как $10^{((D816V_{specificassay}Ct-43)/(-3.47))}$ и общее количество аллелей гена KIT $10^{((TotalalleleassayCt-41)/(-3.32))}$ [Kristensen 2013].

У 12 пациентов было проведено комплексное исследование костного мозга, включающее цитологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое, микроскопическое и ИГХ-исследование трепанобиоптата. Одновременно с аспирацией, с помощью вращения иглы, извлекали столбик костной ткани (твердый костный мозг) длиной 6-10 мм и помещали в раствор формалина. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

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; использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая характеристика больных мастоцитозом

В исследование были включены 30 больных мастоцитозом. Из них 9 мужчин (30%) и 21 женщина (70%) в возрасте от 20 до 66 лет, средний возраст 36,5 (30,25; 53,25) лет. Наибольшее количество пациентов (37%) относилось к возрастной группе 30-39 лет, что указывает на высокую значимость заболевания в социально активной группе населения. Во всех возрастных группах, кроме 40-49 лет, преобладали женщины. Вероятно, распределение по полу в проведенном исследовании связано с более частым обращением женщин, что, возможно, обусловлено большим беспокойством за свой внешний вид. В современных зарубежных исследованиях значительных гендерных различий отмечено не было [De la Hoz 2008; Lim 2009]. Длительность процесса варьировала от 1 года до 35 лет, средний возраст – 9,5 (6,25; 13) лет. Таким образом, у большинства пациентов (67%) продолжительность заболевания составляла 5-14 лет.

При длительном течении процесса возрастала частота возникновения симптомов, обусловленных поражением костно-мышечной системы, увеличивалась плотность расположения сыпи, уровень триптазы и эозинофилов в крови, что может указывать на постепенное прогрессирование. Заболевание дебютировало наиболее часто (в 43% случаев) в период с 21 до 30 лет, что соответствует литературным данным [Hartmann 2016]. Немного реже, у 23% больных, первые проявления мастоцитоза наблюдались позже, в возрасте 41-50 лет.

У всех больных отмечались высыпания по типу мономорфного варианта ППКМ. В одном случае, при очень длительном течении заболевания (21 год), наблюдалось развитие очагов субатрофии в области отдельных классических элементов поражения, что, вероятно, связано с деструкцией эластических волокон вследствие мастоцитоза. У всех пациентов выявлен положительный или, в редких случаях, слабоположительный симптом Дарье (отек и покраснение элемента после механического воздействия).

При патогистологическом исследовании биоптата кожи (окраска гематоксилином и эозином) в базальном слое отмечалось увеличенное количество клеток с гранулами меланина – кератиноцитов, меланоцитов, при окраске толуидиновым синим – ТК с метакроматичными гранулами сиреневого цвета. При ИГХ-исследовании были выявлены ТК, экспрессирующие CD117.

Большинство больных отмечали первые высыпания на коже груди или бедер, реже – в области верхней трети спины, живота, кистей, предплечий, лица и ягодиц. В 10% случаев пациенты связывали дебют заболевания с перенесенным стрессом, в остальных случаях провоцирующий фактор не был установлен. Постепенно высыпания распространялись по всему кожному покрову, включая лицо.

Распространенность сыпи варьировала от 20% до 100% от всей площади кожного покрова, средний показатель составил 90 (71; 95) %. Связи между распространенностью высыпаний и продолжительностью заболевания выявлено не было. Однако по мере прогрессирования сыпь становится более заметной в связи с увеличением плотности расположения элементов. Корреляции между распространенностью высыпаний, уровнем триптазы и подтипом мастоцитоза не выявлено, что указывает на малую диагностическую значимость данного критерия.

Плотность расположения высыпаний составляла от 1 до 97%; среднее значение 25 (10; 47,5) %. Высокая плотность расположения сыпи, а именно более 50%, прямо коррелировала с наличием костных симптомов ($p=0,03$) и в меньшей степени психосоматических расстройств и желудочно-кишечных симптомов, при которых статистической значимости выявлено не было. Таким образом, относительный риск развития костных симптомов при высокой плотности расположения сыпи составил 3,33 (1,04; 10,71). Плотность расположения элементов сыпи прямо

коррелировала с уровнем триптазы; в группе больных с плотностью $<50\%$ средний уровень сывороточной триптазы составил 37 ± 6 нг/мл, а при плотности $\geq 50\%$ – 86 ± 20 нг/мл ($p=0,004$). При длительном течении мастоцитоза наблюдалось увеличение плотности расположения элементов сыпи, что говорит о постепенном прогрессировании заболевания.

Средний и максимальный диаметр элементов – неспецифичные и высоко вариабельные показатели. Однако следует отметить, что максимальный диаметр очагов коррелировал с выявлением гепато- и/или спленомегалии ($5,5 \pm 1$ мм против 15 ± 5 мм; $p=0,04$).

Из 30 больных 12 пациентов прошли полное обследование, включающее трепанобиопсию, в результате чего у двоих диагностирован КМ, а у 10 (83%) – СМ. Среди больных СМ у 4 – ИСМ, троих – ТСМ и еще троих – АСМ. Остальным 18 пациентам поставлен диагноз МБК. Таким образом, среди больных мастоцитозом преобладала клиническая форма ИСМ (33% случаев), что соответствует данным многочисленных исследований [Cohen 2014; Lim 2009; Pardani 2013; Valent 2013].

Выявлена прямая статистически значимая корреляция между возрастом больного и подтипом мастоцитоза ($p<0,04$). Пациенты старшей возрастной группы страдали более агрессивными формами мастоцитоза, а именно АСМ и ТСМ ($p<0,04$). При позднем дебюте или длительном течении заболевания выявлена тенденция к развитию более агрессивных форм мастоцитоза. Дебют патологического процесса при КМ и ИСМ встречался в возрасте $26,5 \pm 1,5$ и $26,5 \pm 6,2$ лет, а при ТСМ и АСМ в $40 \pm 5,3$ и $44 \pm 8,3$ года, соответственно.

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 бóльшая площадь пораженной кожи по сравнению с ТСМ ($p<0,01$). Однако при АСМ распространенность высыпаний была сопоставима с данными по больным КМ и ИСМ. Следовательно, о тенденции к меньшей площади поражения при агрессивных формах мастоцитоза говорить нельзя. Таким образом, в ходе детального изучения связи клинической картины с подтипом мастоцитоза, корреляции между диаметром очагов (средним и максимальным), распространенностью высыпаний, а также плотностью расположения элементов сыпи и подтипом заболевания выявлено не было.

Большинство больных (77%) предъявляли жалобы на зуд в покое и/или после воздействия провоцирующих факторов, включающих трение, перепад температур, контакт с горячей водой, прием алкоголя, физическую нагрузку, воздействие стресса. Все больные КМ отмечали отсутствие зуда, в отличие от пациентов с СМ. Достоверно более высокая интенсивность зуда выявлена у больных АСМ по сравнению с ИСМ (3,3 против 1,25; $p<0,005$). Системные симптомы, опосредованные медиаторами воспаления ТК, были отмечены у 22 (73%) больных, включая психосоматические расстройства (у 20 больных/67%); симптомы, обусловленные поражением костной системы (у 12 больных /40%) и ЖКТ (10 больных/33%). У

трети больных выявлены все системные симптомы, опосредованные воздействием медиаторов ТК на различные внутренние органы. Выявлена корреляция между интенсивностью психосоматических расстройств, костных симптомов и подтипом мастоцитоза (от наиболее благоприятного КМ к самому агрессивному АСМ). Связи между симптомами, опосредованными поражением ЖКТ (боль в эпигастрии, тошнота), и агрессивностью процесса отмечено не было. Можно предположить, что симптомы поражения ЖКТ могут быть обусловлены сопутствующей патологией, а не основным заболеванием. Также, у больных с системными симптомами выявлена бóльшая плотность расположения высыпаний ($16,12 \pm 4,31\%$ к $40,64 \pm 6,97\%$; $p=0,05$).

Аллергические реакции и лекарственная непереносимость диагностированы у 3 (10%) и 7 (23%) больных, соответственно, что сравнимо с данными в общей популяции [Passali 2018; Sousa-Pinto 2017]. Лекарственная непереносимость (НПВП – 57% случаев, хинолины – 14%, лидокаин – 14%, пенициллины – 14%) чаще (67% против 33%; $p=0,02$) отмечалась при длительности заболевания ≥ 15 лет. Непереносимость лекарственных препаратов проявлялась в виде появления волдырей, головной боли, тошноты и/или диареи. Приступы анафилаксии в анамнезе выявлены у 14% больных, что значительно выше средних показателей распространенности в общей популяции, варьирующих от 0,3 до 5,1% [Tejedor Alonso 2015]. Кроме того, эпизоды анафилаксии чаще встречались у больных без психосоматических расстройств (40% против 0%; $p=0,008$). Полученные результаты, возможно, связаны с субъективной оценкой больным своего состояния. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение природы психосоматических расстройств у данных больных. Этиологическим фактором в развитии анафилаксии были укусы насекомых в 3 случаях и лекарственные препараты (лидокаин) в одном случае.

Сопутствующие заболевания диагностированы у 19 (63%) из 30 пациентов. Наиболее часто у больных мастоцитозом были выявлены заболевания ЖКТ. Исключить связь заболевания внутренних органов с мастоцитозом в ряде случаев затруднительно, что требует проведения гистологического и ИГХ-исследования биоптата пораженного органа. Так, у одного больного с клиническими симптомами поражения ЖКТ выявлены гистологические и ИГХ признаки СМ в слизистой оболочке 12-перстной кишки. У 7 (23%) больных были диагностированы заболевания опорно-двигательной системы. Из них 3 страдали АСМ, 3 – МВК, один – ТСМ. При обследовании выявлялись признаки остеопороза, остеоартроза тазобедренных суставов или остеохондроза. Преимущественно наблюдалось поражение тазобедренных суставов, поясничного отдела позвоночника и бедренных костей. Данные изменения костной ткани, вероятнее всего, обусловлены основным заболеванием и чаще встречались у больных более агрессивными формами СМ (АСМ, ТСМ), что подтверждает связь

изменений костной ткани с мастоцитозом. К сопутствующим заболеваниям, не связанным с мастоцитозом, относят патологию эндокринных органов, витилиго, крапивницу, заболевания органов дыхания, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем.

Таким образом, кожные проявления мастоцитоза взрослых однородны, высыпания представлены распространенной пятнисто-папулезной сыпью по типу «пигментной крапивницы»; корреляции между распространенностью поражения кожи и подтипом мастоцитоза не выявлено; постепенное увеличение плотности расположения высыпаний может указывать на прогрессирование процесса ($p < 0,05$); все больные КМ отмечали отсутствие зуда, в отличие от пациентов с СМ ($p < 0,05$); поздняя манифестация, длительное течение патологического процесса, а также выявление у больного сочетанного поражения кожных покровов, сопровождающихся зудом, психосоматических расстройств и/или поражения костной ткани можно рассматривать в качестве критериев СМ.

Результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга

Костный мозг был исследован у 13 (43%) из 30 больных. У одного пациента была проведена только стерильная пункция с последующим цитологическим исследованием аспирата.

Атипичные ТК в трепанобиоптате исследовали при помощи окраски по Романовскому-Гимзе. При микроскопическом исследовании трепанобиоптата и цитологическом исследовании аспирата костного мозга неопластические ТК были выявлены в 10 (83%) из 12 случаев. При данных методах исследования были видны преимущественно атипичные ТК I-го типа, имеющие следующие признаки: (1) веретеновидная форма, (2) эксцентрическое или центральное положение ядра овальной формы, (3) гипогранулированная цитоплазма с фокальными скоплениями гранул, без признаков дегрануляции. В ходе гистологического исследования образца костного мозга из гребня подвздошной кости главный критерий СМ, а именно, наличие конгломератов атипичных ТК, был выявлен у 9 (75%) из 12 пациентов. После оценки «В»- и «С»-критериев у 4 диагностирован ИСМ, у троих – ТСМ, у двоих – АСМ. При окраске гематоксилином и эозином определялись крупные скопления среднего размера клеток с вытянутыми и округло-овальными ядрами с умеренно выраженной веретенообразной или полигональной светлой цитоплазмой. При окраске по Романовскому-Гимзе в пурпурно-красный цвет окрашивались метакромные гранулы, свойственные ТК, что позволяло идентифицировать мастоциты. В отдельных случаях (5 из 12 больных), учитывая наличие большого количества измененных ТК с характерной для них агранулированной структурой, проводилось ИГХ-исследование с реакцией к специфическим антигенам ТК, а именно с-KIT (CD117) и/или триптазе, для идентификации мастоцитов.

У двух из 12 больных при исследовании трепанобиоптата морфологических признаков мастоцитоза выявлено не было и поставлен окончательный диагноз КМ. В единственном случае аспирации костного мозга без биопсии с последующим цитологическим исследованием изменений выявлено не было. Однако, в связи с отсутствием данных биопсии костного мозга, полученные результаты не несут высокой диагностической ценности и не могут быть использованы в качестве полноценного метода диагностики СМ. 18 больным был поставлен диагноз МВК.

При помощи ИГХ-анализа экспрессия CD25 выявлена в 3 из 4 случаев, а CD2 – в 3 из 3 случаев. Полученные результаты подтверждают наличие СМ. В 100% и 50% случаев ИСМ наблюдалась экспрессия CD25 и CD2. Следовательно, оценка экспрессии CD25 и, в меньшей мере, CD2 является чувствительным диагностическим методом и может быть применима даже в случае ИСМ.

Таким образом, при помощи трепанобиопсии СМ был выявлен в 10 из 12 случаев, даже при уровне триптазы <20 нг/мл, что подтверждает высокую диагностическую ценность данного исследования; в 90% случаев СМ был подтвержден с помощью одного главного критерия в сочетании с одним малым; в 10% – 3 малых критериев. Трепанобиопсия подвздошной кости – эффективный метод диагностики СМ с чувствительностью 83%, при которой реакции с антителами к CD25 и CD2 могут быть использованы, и с точностью 75% и 100% указывают на системный процесс.

Анализ уровня триптазы у пациентов с мастоцитозом

Уровень триптазы в крови – важный диагностический критерий мастоцитоза. Показатель сывороточной триптазы варьировал от 0 до 150 нг/мл, средний уровень триптазы 37,85 (24,275; 65,15) нг/мл. У 23 (77%) из 30 больных уровень триптазы превышал 20 нг/мл (у 21 из 23 – >30 нг/мл), что соответствует малому критерию СМ. Очень высокий уровень триптазы (>200 нг/мл), являющийся одним из «В»-признаков (дополнительные признаки, позволяющие дифференцировать подтипы мастоцитоза), не был выявлен ни у одного больного.

Отмечалась корреляция между уровнем триптазы и подтипом заболевания, наличием психосоматических расстройств, костных и желудочно-кишечных симптомов, поражением органов брюшной полости, а также длительностью заболевания. У больных КМ и ИСМ уровень триптазы был значительно ниже по сравнению с АСМ ($p<0,05$). Средние показатели триптазы при КМ, ИСМ, ТСМ, АСМ и МВК составили 23 ± 23 нг/мл; 34 ± 11 нг/мл; 81 ± 32 нг/мл; 134 ± 9 нг/мл и 38 ± 7 нг/мл соответственно, что говорит о выраженной корреляции данного параметра с подтипом мастоцитоза.

Средние показатели сывороточной триптазы составили 25 ± 6 нг/мл в группе пациентов без психосоматических расстройств против 63 ± 10 нг/мл в группе с психосоматическими

расстройствами ($p=0,02$) и 39 ± 7 нг/мл в группе пациентов без симптомов поражения ЖКТ против 73 ± 16 нг/мл в группе с признаками поражения данной системы ($p=0,03$). Симптомы поражения костной системы чаще были обнаружены при более высоком уровне триптазы, а именно >30 нг/мл, по сравнению с низким уровнем <30 нг/мл (в 52% случаев к 11%; $p=0,05$). Полученные результаты указывают на тесную связь между уровнем триптазы и развитием системных симптомов мастоцитоза.

Средний уровень триптазы у больных с выявленной патологией органов брюшной полости был значительно выше по сравнению с группой пациентов без изменений внутренних органов и составил 28 ± 5 нг/мл и 80 ± 13 нг/мл ($p=0,0002$) соответственно. Следует также отметить, что у всех больных с патологией органов брюшной полости показатель сывороточной триптазы превышал 20 нг/мл. При нормальных показателях сывороточной триптазы (<11 нг/мл) и незначительном повышении уровня триптазы (11-19 нг/мл) патологии органов брюшной полости выявлено не было. В процессе проведенного исследования было установлено, что уровень триптазы возрастает при длительном течении заболевания (более 15 лет), что может указывать на возможное прогрессирование заболевания. Следует отметить, что признаки СМ были выявлены у одного больного с уровнем триптазы <20 нг/мл. При этом в одном из двух случаев с КМ уровень триптазы составил >20 нг/мл.

Таким образом, у 77% больных уровень сывороточной триптазы превышал 20 нг/мл, что указывает на высокую вероятность развития симптомов СМ; уровень триптазы прямо коррелировал с подтипом мастоцитоза, наличием патологии органов брюшной полости и системных симптомов (психосоматических, желудочно-кишечных и костно-мышечных); уровень триптазы отражает степень агрессивности процесса и может быть использован с диагностической и прогностической целью.

Оценка «В»- и «С»-признаков

Отклонения в общем анализе крови выявлены у 7 (23%) из 30 пациентов, 6 из которых страдают системным заболеванием (ТСМ или АСМ). Снижение уровня гемоглобина легкой степени обнаружено у 3 больных (двое – АСМ, один – МВК). У пациента с МВК диагностирована железодефицитная анемия. В двух случаях АСМ данные изменения обусловлены основным заболеванием. У них также была диагностирована тромбоцитопения. Незначительное снижение уровня лейкоцитов отмечено у 3 больных (двое – ТСМ, один – АСМ). У одного больного ТСМ также наблюдалась тенденция к нейтропении. Двое больных продемонстрировали ускорение СОЭ до 60 мм/ч. У 3 больных выявлена эозинофилия (один – ТСМ, двое – АСМ), уровень эозинофилов прямо коррелировал со степенью агрессивности мастоцитоза. Так, среднее значение процентного содержания эозинофилов при ИСМ $1,26\pm 0,9$ % и было статистически ниже по сравнению с показателем $13,3\pm 4,3$ % при АСМ ($p=0,02$). Кроме

того, уровень эозинофилов прямо коррелировал с наличием патологии органов брюшной полости, и составил $2,4 \pm 0,3$ % и $5,5 \pm 1,7$ % ($p=0,05$). С увеличением продолжительности заболевания отмечался рост уровня эозинофилов, что также можно рассматривать в качестве критерия прогрессирования заболевания. Уровень эозинофилов $1,8 \pm 0,3$ %, $2,1 \pm 0,4$ %, $4,1 \pm 1,6$ %, а также $7,5 \pm 2,8$ % был диагностирован при длительности заболевания <5 , 5-9, 10-14 и ≥ 15 лет соответственно. В группах ≥ 15 лет и 5-9 лет отмечались статистически значимые различия ($p=0,02$).

Согласно критериями ВОЗ 2016 г., к «В»-признакам относят: $>30\%$ ТК в КМ и/или уровень триптазы крови >200 нг/мл, признаки дисплазии или миелопролиферации не тучных клеток (однако не достаточные для верификации миелопролиферативного заболевания не ТК (показатели крови в пределах нормы), гепатомегалия без нарушения функции печени и/или спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия. На основании наличия двух «В»-признаков в отсутствие «С»-признаков у 3 больных был поставлен диагноз ТСМ. У всех больных отмечались признаки органомегалии (у одного – гепатомегалия, у двух – спленомегалия) без нарушения работы органов (уровень трансаминаз, эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови в пределах нормы). Кроме того, у одного больного ТК в костном мозге составили $>30\%$, а у двух других обнаружены признаки дисмиелопоэза.

При агрессивных формах мастоцитоза выявляют один и более «С»-признаков, отражающих дисфункцию органов вследствие инфильтрации ТК. К ним относятся: цитопения (гемоглобин <100 г/л, тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л, абсолютное количество нейтрофилов $<1.0 \times 10^9$ /л) без признаков неоплазии не ТК, гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия, остеопения/остеолизис, спленомегалия с гиперспленизмом, мальабсорбция, сопровождающаяся выраженной потерей веса в связи с инфильтрацией ЖКТ ТК.

У всех больных ТСМ и АСМ была выявлена гепато- и/или спленомегалия (67% и 83% случаев). При диагностировании КМ или ИСМ, напротив, органомегалии отмечено не было. Однако у двух из 6 больных наблюдались диффузные изменения печени. У всех больных АСМ была обнаружена гепатоспленомегалия. В одном случае – признаки асцита, что указывает на нарушение работы печени, несмотря на нормальные показатели трансаминаз в крови. Лабораторные показатели функции селезенки (общий анализ крови) оставались в норме. В двух случаях зафиксированы признаки мальабсорбции, сопровождаемые потерей веса (на 11-36 кг) и связанные с нарушениями в работе ЖКТ как проявление выраженной инфильтрации ТК. У одного больного диагноз АСМ поставлен на основании выявленных очагов остеолизиса, что указывает на высокую степень поражения костной системы.

Из 18 больных МВК у 5 (28%) отмечались изменения органов брюшной полости: у одного – гепатомегалия, у 4 – диффузные изменения печени. В двух из 5 случаев диффузные изменения, вероятнее всего, обусловлены сопутствующей патологией (гепатит С, гемангиома печени). У других 3 пациентов, предположительно, присутствует системное поражение вследствие инфильтрации ТК. Уровень триптазы в группе больных МВК с патологией органов брюшной полости был выше по сравнению с группой пациентов без патологии и составлял 64 ± 38 нг/мл и 30 ± 20 нг/мл. Данное наблюдение может указывать на вероятность наличия СМ.

Таким образом, содержание эозинофилов коррелирует с подтипом мастоцитоза и продолжительностью заболевания и может быть использовано с диагностической и прогностической целью ($p < 0,05$); у всех больных с более агрессивными формами СМ выявлены признаки органомегалии: при ТСМ – гепато- или спленомегалии, при АСМ – гепатоспленомегалии; патология органов брюшной полости чаще диагностирована при наличии крупных очагов поражения на коже ($14,8 \pm 4,8$ мм к $5,5 \pm 1$ мм), высоком уровне триптазы (80 ± 13 нг/мл к 28 ± 5 нг/мл) и эозинофилов в крови ($5,5 \pm 1,7$ % к $2,4 \pm 0,3$ %) ($p < 0,05$).

Результаты молекулярного исследования крови в диагностике мастоцитоза

У всех больных был выполнен анализ крови на наличие мутации KIT D816V методом прямого секвенирования. Положительный результат получен у одного больного ТСМ. Следовательно, чувствительность метода очень низкая и составила 3%.

У 12 больных образцы крови исследованы на мутацию KIT с помощью количественного аллель-специфического ПЦР-анализа (ASOqPCR). Положительный результат выявлен в 10 из 12 случаев. Из них у двух больных диагностирован КМ, у одного – ИСМ, у одного – АСМ и у 6 – МВК. Таким образом, чувствительность метода составила 83%. Доля мутантной фракции варьировала от 0,7% до 61%, медиана 10 (4,25; 26,75) %.

В группе пациентов с психосоматическими расстройствами доля мутантных аллелей была выше по сравнению с группой больных без признаков вовлечения нервной системы и составляла $6,5 \pm 3,4$ % и $31,6 \pm 10,2$ % ($p = 0,05$). Однако у двух больных с отрицательным результатом отмечали наличие психосоматических расстройств. У больных с выявленной патологией органов брюшной полости, желудочно-кишечными симптомами, а также более плотным расположением сыпи была отмечена тенденция к более высокому проценту KIT D816V-мутантных аллелей.

Корреляции между долей мутантных аллелей и уровнем триптазы выявлено не было. Более того, в случае отрицательного результата уровни триптазы составляли 119 нг/мл и 57 нг/мл. Также следует отметить, что у 6 (50%) из 12 пациентов с уровнем триптазы < 20 нг/мл выявлена мутация KIT D816V с помощью ASOqPCR; доля мутантных аллелей варьировала от 0,7% до 48%, медиана 7,05 (5; 17) %. У других 4 пациентов с мутацией KIT D816V уровень

триптазы был высокий (>20 нг/мл); доля мутантных аллелей варьировала от 4% до 61%, медиана 20 (9; 37) %.

Отмечена также тенденция к увеличению доли мутантных аллелей при более длительном течении заболевания. При длительности заболевания <5 , 5-9, 10-14 лет количество KIT D816V-аллелей составили $15,5 \pm 4,5$ %; $10,9 \pm 6,3$ % и $29 \pm 14,9$ %. Интересно, что у двух больных с длительным течением процесса (7 лет и 21 год) мутация не выявлена.

Таким образом, исследование крови на наличие мутации KIT D816V с помощью ASOqPCR является чувствительным методом в диагностике СМ; выявлена корреляция между долей мутантных аллелей и подтипом мастоцитоза, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение; корреляции между нагрузкой мутантными аллелями и уровнем триптазы не отмечалось. Вероятно, полученные данные связаны с наличием мутации других генов, что требует дальнейшего исследования. Предпочтительно выполнение/использование двух методов диагностики для получения более точного результата.

Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом

У всех больных СМ, в отличие от КМ, было выявлено снижение качества жизни. Степень влияния заболевания коррелировала с его агрессивностью. Среднее значение по шкале DLQI (Dermatology life Quality Index / дерматологический индекс качества жизни) составило 1 ± 0 , 5 ± 4 , 11 ± 4 и 18 ± 1 баллов при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ соответственно. Значительных различий между средними показателями DLQI в двух группах (с сопутствующей патологией и без) отмечено не было (8 ± 2 против 5 ± 1). Среднее значение DLQI в группах больных с распространенностью высыпаний <80 % и ≥ 80 % от всей площади поверхности кожи составило 7 ± 2 и 6 ± 1 , что указывает на отсутствие связи между степенью поражения кожного покрова и качеством жизни.

Психосоматические расстройства были выявлены у 20 (67%) из 30 больных мастоцитозом. С помощью опросника BDI (Beck Depression Inventory / шкала оценки депрессии Бека) у 12 (40%) больных из 30 обнаружили признаки депрессии ($BDI \geq 10$), причем у 50% – средней и тяжелой степени. Средние показатели BDI при КМ, ИСМ, ТСМ и АСМ составили 5 ± 5 , 12 ± 5 , 13 ± 5 , 32 ± 4 соответственно. Статистически значимые различия отмечались между больными доброкачественными формами (КМ, ИСМ и ТСМ) по сравнению с агрессивными формами мастоцитоза (в данном случае АСМ), при которых у всех была выявлена тяжелая депрессия ($p < 0,05$). У больных с психосоматическими расстройствами показатель BDI оказался статистически выше по сравнению с группой пациентов без психосоматических расстройств (5 ± 2 и 13 ± 2) соответственно ($p = 0,03$). При анализе симптомов, связанных с поражением ЖКТ и костно-мышечной системы, наблюдалась тенденция к развитию депрессии. Следует также отметить, что у больных с признаками патологии органов брюшной полости, опосредованной

инфильтрацией ТК, BDI составил 16 ± 3 , в отличие от группы пациентов без признаков патологии, где BDI – 5 ± 1 ($p=0,01$). Средний показатель BDI при поражении $\geq 80\%$ кожи – 10 ± 3 , при поражении $< 80\%$ – 12 ± 2 , что также указывает на отсутствие связи между уровнем депрессии и степенью вовлечения кожного покрова.

Таким образом, СМ оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов; у большинства больных мастоцитозом выявлены признаки психосоматических расстройств. Качество жизни и уровень депрессии, в первую очередь, обусловлены степенью поражения внутренних органов, а не наличием сопутствующей патологии или тяжестью поражения кожного покрова ($p<0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сыпи не коррелирует с подтипом мастоцитоза. Поздний дебют мастоцитоза, длительное течение, увеличение плотности расположения высыпаний и наличие симптомов, опосредованных медиаторами тучных клеток, являются клиническими критериями системности процесса ($p<0,05$).
2. Уровень триптазы и количество KIT D816V-положительных мутантных аллелей коррелируют со степенью агрессивности процесса и могут быть использованы в качестве прогностических показателей системности. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем триптазы и наличием психосоматических расстройств, костных и желудочно-кишечных симптомов, длительностью заболевания, а также поражением органов брюшной полости ($p<0,05$). Показатели триптазы при кожном мастоцитозе и индолентном системном мастоцитозе статистически ниже по отношению к агрессивному системному мастоцитозу и составили 23 ± 23 нг/мл и 34 ± 11 нг/мл к 134 ± 9 нг/мл ($p=0,01$; $p=0,001$). У больных с выявленной патологией органов брюшной полости, наличием желудочно-кишечных симптомов, а также более плотным расположением сыпи диагностирована тенденция к более высокому проценту KIT D816V-мутантных аллелей.
3. Гистологическое и иммуногистохимическое (CD2, CD25) исследования трепанобиоптата являются эффективными методами диагностики системности мастоцитоза, и их чувствительность сопоставима с чувствительностью молекулярно-генетического исследования.
4. У 17% пациентов диагностирована кожная форма мастоцитоза. У всех больных кожным мастоцитозом выявлен высокий уровень триптазы и/или наличие мутации KIT D816V, что свидетельствует о высокой вероятности трансформации в системный процесс. Данные пациенты подлежат длительному динамическому наблюдению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для постановки диагноза МВК достаточно наличия типичных высыпаний в сочетании с положительным симптомом Дарье. В ряде случаев у взрослых больных не удастся выявить симптом Дарье, в частности, на фоне приема антигистаминных препаратов, что не исключает диагноз МВК. В сомнительных случаях рекомендовано дополнительное проведение гистологического, иммуногистохимического и/или молекулярного методов исследования биоптата кожи для подтверждения диагноза.
2. При сборе анамнеза необходимо оценивать возраст больного при дебюте заболевания, продолжительность патологического процесса, наличие и интенсивность кожных и системных симптомов.
3. Необходимо проведение анкетирования всех больных с помощью опросников BDI и/или HADS для выявления уровня тревоги и депрессии. При необходимости рекомендована консультация психиатра для коррекции терапии.
4. Разработана вспомогательная анкета для оценки состояния пациента с мастоцитозом, что значительно облегчит диагностический поиск и поможет выявить критерии системного процесса.
5. Разработан алгоритм диагностики мастоцитоза у взрослых пациентов с поражением кожи, который может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Таблица 1 – Вспомогательная анкета для оценки состояния пациента с мастоцитозом

Состояние / симптом	Есть/нет	Уточнить, нужное подчеркнуть
подтип заболевания*		КМ / ИСМ / ТСМ / СМ-АГЗ / АСМ / ЛТК / СТК / МВК**
поражение кожи		подтип: пятнисто-папулезный / диффузный / мастоцитома распространенность (%): плотность расположения (%): средний диаметр (мм): максимальный диаметр (мм):
мутация KIT D816V		метод: ASOqPCR материал: кровь / костный мозг метод: seqPCR материал: кровь / костный мозг
исследование КМ:		конгломераты ТК атипичные ТК CD2 и/или CD25 ТК
В-признаки		кол-во: • >30% ТК в костном мозге и/или уровень триптазы крови > 200 нг/мл • признаки дисплазии или миелопролиферации не тучных клеток*** • гепатомегалия без нарушения функции печени • спленомегалия без гиперспленизма и/или лимфаденопатия
С-признаки		• цитопения (гемоглобин < 100 г/л, тромбоциты < 100 x10⁹/л, абсолютное число нейтрофилов < 1,0 x10⁹/л) без признаков неоплазии не ТК • гепатомегалия с признаками нарушения функции печени, асцит и/или портальная гипертензия • остеопения/остеолизис • спленомегалия с гиперспленизмом • мальабсорбция, сопровождаемая выраженной потерей веса
Симптомы		
кожные симптомы:		зуд / внезапное покраснение лица / внезапное покраснение всего тела степень (0-4)****:
симптомы поражения ЖКТ:		диарея / спазмы / боли в эпигастрии степень (0-4):
психосоматические расстройства:		депрессия / когнитивные расстройства / бессонница / тревожность степень (0-4):
симптомы поражения костей:		боль / остеопения / остеопороз / остеолизис
другие симптомы		
качество жизни, уровень тревоги и депрессии		
MC-QoL		%:
DLQI		%:
BDI		
HADS		

*согласно ВОЗ; **при отсутствии исследования костного мозга; ***недостаточные для верификации АГЗ; *****0-совершенно нет; 1-незначительно; 2-в средней мере; 3-сильно; 4-очень сильно

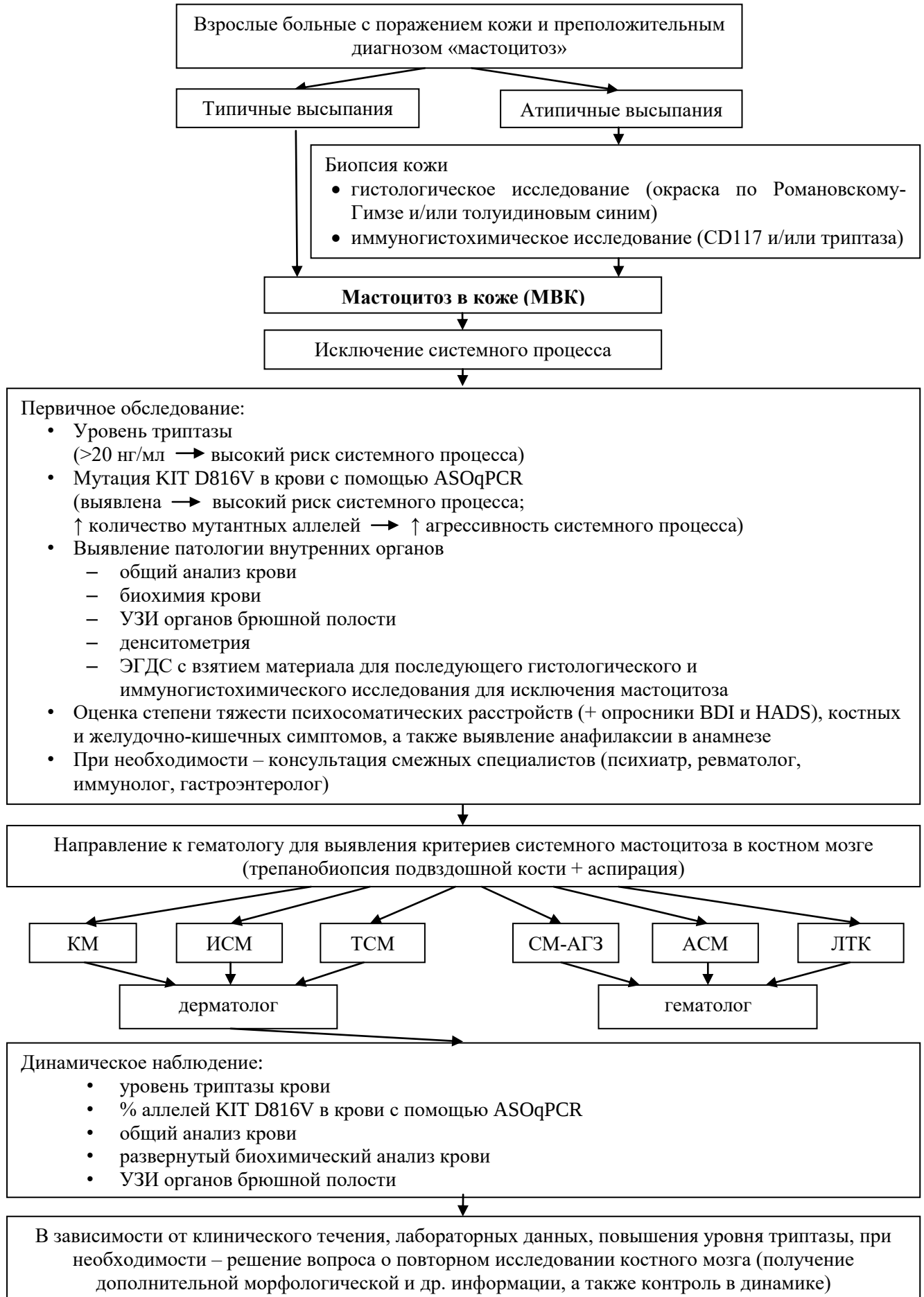


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2018. – №4. – С. 40-42.
2. Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Оценка кожных проявлений при мастоцитозе взрослых и их связь с симптомами, уровнем триптазы и подтипом заболевания // **Лечащий врач.** – 2018. – №10. – С. 91-95.
3. **Pyatilova P.M.**, Teplyuk N.P., Olisova O.Yu., Kovrigina A.M., Gadaev I.Yu., Kolkhir P.V. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: a case series and review of literature // *Int J Dermatol.* – 2018. – Volume 57, Issue 9. – e59-e64. doi: doi.org/10.1111/ijd.14103.
4. **Pyatilova P.M.**, Lukina K.A., Teplyuk N.P., Olisova O.Y., Kovrigina A.M., Kolkhir P.V. Mastocytosis in the skin: a Russian center case series #0740 // *Allergy.* – 2018. – 73(S105):416. doi: 10.1111/all.13539.
5. **Pyatilova P.M.**, Teplyuk N.P., Olisova O.Yu., Lukina K.A. Kovrigina A.M. and Dukhanin A.S. KIT D816V mutation in peripheral blood of patients with mastocytosis in the skin // Abstract book of the Skin Allergy Club. – 2018. (<http://www.eaaci.org/organisation/sections-a-igs/dermatology-section/activities.html>)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASOqPCR (Allele-specific quantitative PCR) – аллель-специфический количественный ПЦР анализ

BDI (Beck Depression Inventory) – шкала оценки депрессии Бека

ECNM (European Competence Network on Mastocytosis) – Европейское Сообщество по мастоцитозу

D816V – замена аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816

DLQI (Dermatology life Quality Index) – дерматологический индекс качества жизни

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

MC-QoI (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire) – дерматологический индекс качества жизни для больных мастоцитозом

АСМ – агрессивный системный мастоцитоз

ИСМ – индолентный системный мастоцитоз

КМ – кожный мастоцитоз

ЛТК – лейкопения тучных клеток

МВК – мастоцитоз в коже

ППКМ – пятнисто-папулезный кожный мастоцитоз

СМ – системный мастоцитоз

СМ-АГЗ – системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим заболеванием не тучных клеток

СТК – саркома тучных клеток

ТК – тучные клетки

ТСМ – тлеющий системный мастоцитоз